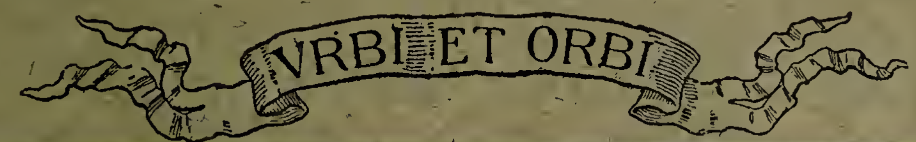
ANNÉE 1910 — FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS — N°

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 12 Janvier 1910, à 1 heure

Par R. MONIER-VINARD

Lauréat de la Faculté de Montpellier (Médaille d'Argent 1899)
Lauréat des Hôpitaux de Paris (Prix de l'Externat 1904)
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.





L'HOSPITAL SAINT LOVIS EN 1620

Sur un nouveau type de tumeur primitive du foie : l'Hépatome

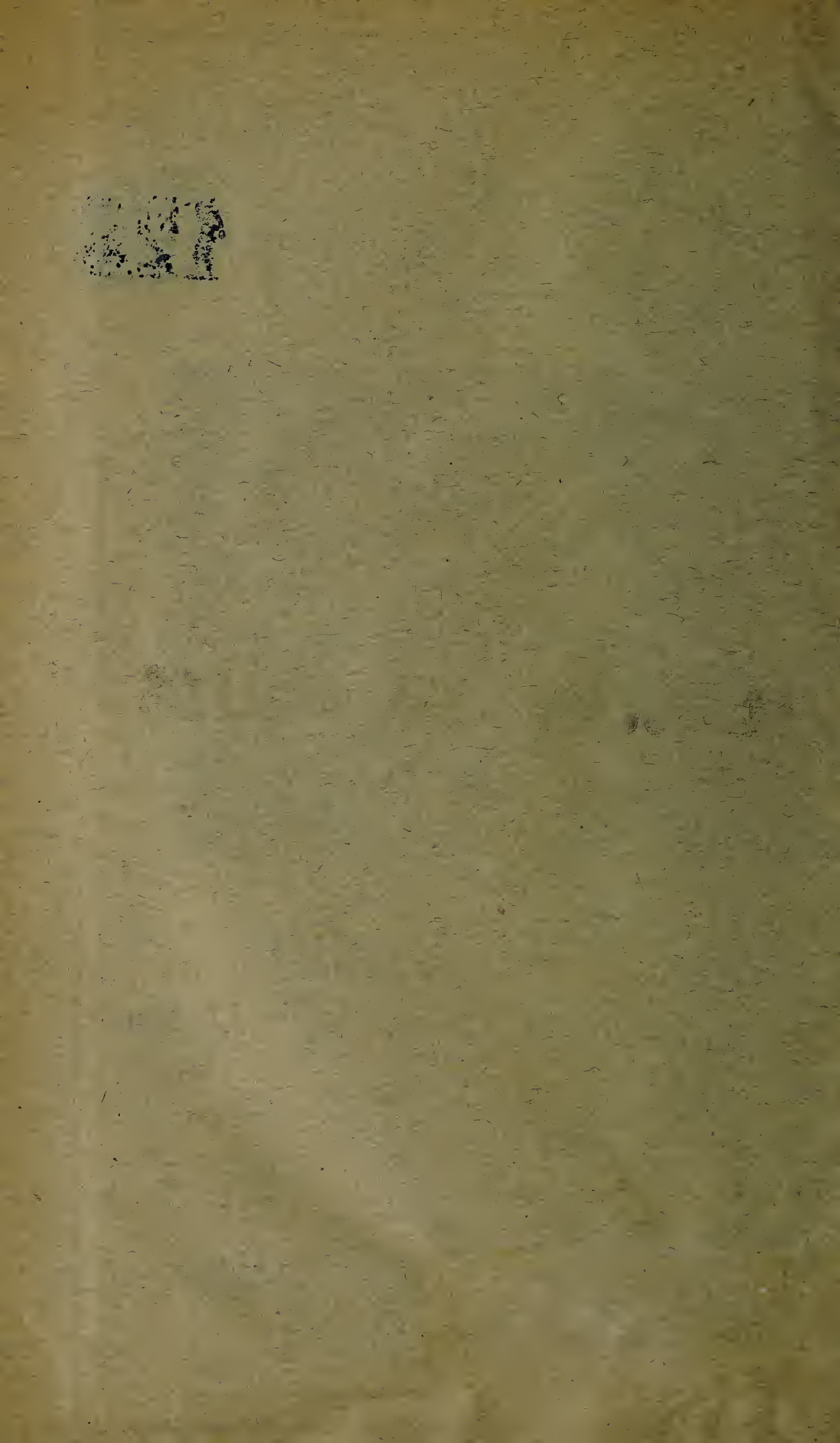
Président : M. GAUCHER, *professeur*

Juges : MM. SEGOND, *professeur*
LEGRY, *agrégé*
PIERRE DUVAL, *agrégé*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MEDECINE
HENRI JOUVE, Editeur
15, Rue Racine, 15

1910



THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

ANNÉE 1910 — FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS — N°

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 12 Janvier 1910, à 1 heure

Par R. MONIER-VINARD

Lauréat de la Faculté de Montpellier (Médaille d'Argent 1899)
Lauréat des Hôpitaux de Paris (Prix de l'Externat 1904)
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.



L'HOSPITAL SAINT LOVIS EN 1620

Sur un nouveau type de tumeur primitive du foie : l'Hépatome

Président : M. GAUCHER, *professeur*

Juges : MM. SEGOND, *professeur*
LEGRY, *agrégé*
PIERRE DUVAL, *agrégé*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MEDECINE

HENRI JOUVE, Editeur

15, Rue Racine, 15

1910

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN	M. LANDOUZY
PROFESSEURS	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et Chimie générale	GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	BRISSAUD DEJERINE
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	PIERRE MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	HARTMANN
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CHAUFFARD
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	HAYEM DIEULAFOY DEBOVE LANDOUZY
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GILBERT BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND
Clinique chirurgicale	DELBET QUENU RECLUS SEGOND
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN
Clinique d'accouchements	PINARD BAR RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	ALBERT ROBIN

Agrégés en exercice

MM.

AUVRAY	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECENE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BEZANÇON (F.)	DUVAL (P.)	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LOEPER	RENON
BROCA (A.)	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL
CARNOT	JEANSELME	MARION	SICARD
CASTAIGNE	JOUSSET (A.)	MORESTIN	ZIMMERN
CLAUDE	LABBE (M.)	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GAUCHER

qui, après m'avoir accueilli comme interne, me fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MONTPELLIER

MM. ESTOR, LAPEYRE, RAUZIER,
VIALLETON, VIRES

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Externat :

MM. GILBERT-BALLET, BABINSKI, BOULLOCHE

Internat :

MM. P. RECLUS, CHARRIN, GAUCHER, KLIPPEL,
DUPRÉ, RÉNON

A MES MAITRES DANS LES LABORATOIRES

MM. ROGER, LESNÉ, DOMINICI, RUBENS-DUVAL

SUR UN NOUVEAU TYPE

DE

Tumeur primitive du Foie

L'HÉPATOME

INTRODUCTION

L'objet de ce travail va être d'établir les caractères anatomiques et cliniques d'un type spécial de tumeur primitive du foie, que nous proposerons de désigner du nom d'hépatome.

Ce terme nous paraît exprimer exactement la nature même de la lésion qui est en cause : il s'agit, en effet, de tumeurs formées par la prolifération, exubérante et développée suivant le type embryonnaire du parenchyme hépatique. L'hépatome va donc constituer un groupe nouveau parmi les tumeurs primitives du foie, et nous montrerons qu'il diffère profondément des hyperplasies nodulaires simples, de l'adénome et du cancer du foie, avec lesquels il est resté jusqu'à présent confondu.

D'autre part, l'hépatome ne nous paraît pas isolé à la façon d'un accident dans la classification générale des tu-

meurs. Nous pensons qu'on peut lui trouver de parfaits homologues dans certaines néoplasies développées aux dépens d'organes ou de tissus dérivés, comme le foie, du mésoderme. Quoique ce point de nosologie anatomique générale soit de la plus haute importance, nous ne ferons que l'effleurer ici : il s'agit là d'un groupe étendu, ayant, croyons-nous, de nombreux représentants, et notre but n'est, pour le moment, que de bien préciser les caractères de l'un d'eux : l'hépatome.

Le plan général que nous avons adopté est le suivant :

Dans une première partie nous présentons cinq observations anatomo-cliniques qui constituent les documents sur lesquels s'appuient nos interprétations nouvelles.

Dans une deuxième partie, nous nous efforçons de dégager les caractères généraux cliniques et anatomiques de l'hépatome.

La troisième partie de ce travail est consacrée à l'analyse de la définition descriptive que nous donnons de l'hépatome, puis à la discussion de la place qui lui convient dans la nosographie.

Parmi les cinq observations que nous publions une seule nous est personnelle, les quatre autres sont extraites de monographies diverses et l'on verra combien ces cas avaient été étiquetés de diverses manières. Les recherches bibliographiques que nous avons faites nous ont montré que cette tumeur, sans être fréquente, n'était pas aussi rare que pourrait le laisser supposer le petit nombre de faits que nous rapportons ici. Aisément, nous aurions pu en exposer plus d'une trentaine de cas, en adoptant ceux où il ne s'agissait que vraisemblablement, mais non très sûrement, ces faits appartenant à l'ordre de ceux qui nous occupent. Nous n'avons pas voulu que des observations complètes soient submergées par celles dont la valeur documentaire aurait pu être discutable ; en raison de la brièveté des lectures histologiques qui les accompagnent.

L'on va aussi être surpris peut-être que parmi ces cinq observations en figurent deux, l'une de Kelsch et Kiener, l'autre de Sabourin, extraites des travaux que ces auteurs consacrèrent à l'adénome du foie. L'on pensera que nous avons été d'une témérité inconvenante, en nous permettant de donner aux pièces de ces éminents anatomistes une interprétation si différente de la leur. Notre excuse à cela sera que d'autres avant nous se seront refusés à considérer, que dans leurs cas, il s'agissait vraiment d'adénomes hépatiques. C'est ainsi que M. Lancereaux, dans son *Traité des maladies du foie et du pancréas,* met en doute la légitimité de l'interprétation de Kelsch et Kiener.

Dans le livre de cet auteur, est exposée nettement la difficulté qu'il eut à étiqueter des cas de cet ordre, et il en vient à proposer en 1867 à la Société de Biologie le terme d'hépato-adénome pour désigner des tumeurs, caractérisées comme les nôtres, par une hypergenèse des cellules hépatiques avec pénétration en plus ou moins grande abondance des éléments dans les veines.

Depuis cette époque, en France comme à l'étranger, les interprétations de cas semblables furent très diverses, les uns parlant d'adénome, les autres de cancer. C'est dans ce dernier groupe que Hanot et Gilbert placèrent la lésion qui nous occupe. Dans leur livre sur le cancer du foie, ils indiquent aussi la fréquence de la pénétration néoplasique dans les veines, et ils soulignent avec raison l'association habituelle du processus avec celui d'une cirrhose. En France comme en Allemagne, la question en est restée là, les difficultés de classification, en présence d'un cas déterminé, étant partout toujours les mêmes.

C'est ainsi que Schmieden (1), Ziegler, Simmonds (2), se sont efforcés aussi, mais vainement encore, de catégo-

1. SCHMIEDEN. « Lebercirrhose und multiple Adenombildung der Leber », *Wirchows Archiv*. Bd 159 S. 290.
2. SIMMONDS. « Die Knotige Hyperplasie und das adenom der Leber », *Archiv fur Klin. Medizin*. Bd 34, 1884. S. 388.

riser ces faits avec précision. Retenons pourtant cette formule donnée par von Hippel (1) qui exprime un fait d'importance capitale. « Les adénomes peuvent pénétrer dans le système vasculaire mais ils ne font aucune métastase, chaque fois qu'on a observé des métastases il s'agissait de carcinome. » Nous verrons par la suite que cette formule appliquée à l'hépatome est rigoureusement exacte.

Arrivé à la fin de ce rapide aperçu historique, il nous paraît qu'il ne peut montrer avec clarté qu'une chose, à savoir que la question est restée jusqu'à présent obscure. Nous espérons que l'interprétation nouvelle que nous donnons aux faits lui apportera quelque lumière.

C'est dans le cours de notre internat chez M. le professeur agrégé Louis Rénon que nous avons observé et recueilli les pièces qui constituent le sujet de ce travail. C'est sous sa direction et avec ses conseils que nous avons poursuivi cette étude. Nous tenons à exprimer ici l'attachement respectueux que nous avons pour notre maître et à le remercier du bienveillant intérêt qu'il nous a toujours témoigné.

Auprès de lui, nous avons trouvé dans son chef de laboratoire, notre ami le Dr Géraudel, une source précieuse de renseignements éclairés, et c'est avec un vif plaisir, que nous avons constaté que les faits pathologiques rapportés ici étaient confirmatifs des idées nouvelles qu'il a exposées sur le développement et la structure du système hépato-biliaire dans son beau livre *Parenchyme hépatique et bourgeon biliaire.*

Une étude anatomo-pathologique comme celle que nous présentons ici aurait dû être accompagnée de planches

1. E. von Hippel. « Ein Fall von multiplen Cystadenomen der Gallengänge mit Durchbruch ins Gefässsystem », *Wirchows Archiv.* Bd 123. S. 473.

qui auraient facilité la compréhension des faits exposés par écrit. Des raisons matérielles nous ont empêché d'annexer à ce texte les figures nécessaires. Nous nous proposons de combler cette lacune en exposant prochainement, en collaboration avec MM. Rénon et Géraudel, le cas qui nous est personnel dans les *Archives d'Anatomie pathologique et de Médecine expérimentale.*

Notre maître, M. le professeur Gaucher, a bien voulu accepter la présidence de notre thèse. Nous le remercions profondément de ce nouveau témoignage d'affectueuse bienveillance qui s'ajoute à ceux que nous avons reçus de lui depuis le jour où nous eûmes l'honneur d'être son interne.

Première Partie

Observations anatomo-cliniques

Nous présentons cinq observations anatomo-cliniques de la tumeur qui nous occupe. Une de ces cinq observations nous est personnelle ; les quatre autres sont de Kelsch et Kiener, de Sabourin, de Siegenbeck van Heukelom, d'Hoppeler.

Nous rapportons ce qui nous a paru l'essentiel des longues et belles descriptions histologiques données de leurs pièces par ces divers auteurs.

La traduction que nous donnons des observations allemandes apparaîtra dénuée d'élégance, c'est le souci de ne pas altérer la pensée de leurs auteurs, qui nous a entraîné à préférer un mot à mot parfois très lourd, à une adaptation qui aurait risqué peut-être de manquer d'exactitude.

OBSERVATION I (Personnelle)

Observation clinique

M. Joseph G.. , âgé de cinquante-quatre ans, entre à l'hôpital de la Pitié, le 15 mars 1909, salle Piorry, lit n° 44, dans le service de M. le Dr L. Renon. Il est adressé par le médecin qui le soigne depuis déjà plusieurs semaines et qui a dû à deux reprises (22 janvier et 26 février) pratiquer la paracentèse abdominale pour évacuer une fois 11 litres et la sui-

vante 14 litres de liquide ascitique dont la couleur, nous dit le malade, était jaune orangé.

Antécédents héréditaires. — Père mort à cinquante-trois ans, de maladie inconnue. Mère morte à soixante-cinq ans à la suite d'un ictus apoplectique. Le malade a un frère âgé de quarante-deux ans, qu'il a perdu de vue depuis de longues années.

Antécédents personnels. — En outre de la rougeole et de la coqueluche dont il fut atteint dans son enfance, G... a eu une grippe en 1897, à la suite de laquelle il conserva une bronchite chronique, peu grave d'ailleurs.

Pas de syphilis ni de blennorragie.

Excès alcooliques, surtout de vingt à trente ans, apéritifs quotidiens et petits verres. Depuis ce moment, il a complètement abandonné l'usage des liqueurs mais boit quotidiennement de 2 à 3 litres de vin par jour.

Début de la maladie actuelle. — Vers le milieu de novembre 1908, G... présente quelques troubles digestifs, vomissements pituiteux, selles diarrhéiques, dégoût des aliments solides, et constate que ses jambes enflent au point qu'il ne peut plus que difficilement mettre ses chaussures.

Un médecin l'examine, ne constate pas d'albumine, le met à la diète lactée et les phénomènes s'amendent assez rapidement. Vers la fin de décembre, ayant repris son régime habituel, il ressent à nouveau les troubles digestifs déjà éprouvés et constate une augmentation progressive du volume de l'abdomen.

Deux ponctions d'ascite évacuent 11 et 14 litres de liquide, mais l'état général du malade ne cesse de s'altérer : en quatre mois, il aurait maigri de 8 kilogrammes. Dès les premiers jours de février, il remarque que son teint devient jaune terreux ; ses urines assez peu abondantes sont hautes en couleur, les matières, le plus souvent diarrhéiques, sont particulièrement décolorées.

Au moment de son entrée à l'hôpital, le malade est très amaigri, les masses musculaires des membres sont très diminuées et leur faible volume contraste avec le développement de l'abdomen. La teinte générale des téguments est aussi très remarquable. En outre d'un léger subictère, appréciable surtout aux conjonctives et au niveau du plancher buc-

cal, il présente une teinte terreuse remarquablement plus foncée qu'il n'est coutume de la rencontrer chez les cirrhotiques ordinaires. Les paupières, les plis de flexion des membres supérieurs, les organes génitaux sont d'un brun bistré particulièrement intense. La muqueuse buccale, le gland ne présentent pas de pigmentation anormale. La température est de 36°8 et elle s'est maintenue aux environs de ce chiffre pendant toute la durée du séjour du malade dans le service.

Pouls 72, régulier, dépressible. Tension au manomètre de Potain, 12 centimètres.

Le malade se plaint surtout d'une sensation de faiblesse profonde, il ressent quelques vagues douleurs dans la région supérieure de l'abdomen. Ces douleurs sont inconstantes, se produisant surtout dans les heures qui suivent l'ingestion d'un repas.

L'appétit est très altéré, dégoût à peu près complet pour toute espèce d'aliments solides. Les digestions sont lentes, s'accompagnent de ballonnement abdominal. Deux ou trois fois par jour en moyenne, le malade a une selle diarrhéique, parfois très fétide, et de coloration assez variable. La langue est aplatie, étalée, les gencives pâles sont fongueuses au pourtour des dents cariées et saignent avec une extrême facilité. Pas de troubles subjectifs respiratoires ni circulatoires. Le sommeil est léger, souvent interrompu par des cauchemars terrifiants ou troublé par des rêves zoopsiques.

L'abdomen est très augmenté de volume, de forme globuleuse, avec étalement de l'ombilic, le réseau veineux superficiel est moyennement développé. La région péri-ombilicale est d'une sonorité tympanique, tandis que dans les parties déclives existe une quantité de liquide libre d'environ 6 à 8 litres. La région hépatique légèrement sensible à la palpation peut toutefois être assez complètement explorée. La matité verticale du foie sur la ligne mamelonnaire est de 14 centimètres. La palpation de la surface de l'organe fait percevoir des irrégularités très nombreuses et très dures. L'organe a une consistance ferme qui s'apprécie surtout en accrochant son bord antérieur qui est dur et déformé.

La rate est appréciable à la percussion, dans une étendue légèrement supérieure à celle de la paume de la main.

La palpation du restant de l'abdomen ne révèle rien de spécial. Gros râles de bronchite diffuse dans les deux poumons, pas de signes de lésions tuberculeuses des sommets. Le malade rejette quelques crachats muqueux dans lesquels la recherche du bacille de Koch est restée négative. L'examen du cœur et du système nerveux ne révèlent rien de particulier. Les muscles présentent pour la plupart avec une grande netteté le phénomène du myœdème.

La quantité moyenne des urines émises pendant les premiers jours qui suivirent son entrée s'est élevée à 1100 grammes. Elles sont très foncées en couleur, ayant une coloration brunâtre très intense. Elles ne présentent aucun dépôt après refroidissement.

L'examen de ces urines montre l'absence complète de sucre et des traces indosables d'albumine.

En outre, on trouve après dilution dans de l'eau distillée, une réaction de Gmelin très nette, en même temps qu'une notable quantité de pigments bruns.

La recherche de l'urobiline est enfin positive, Considéré comme atteint d'hépatite scléreuse d'origine alcoolique, G... est mis au traitement suivant : Régime lacté 2 litres par jour. Benzoate de soude et acétate d'ammoniaque. Teinture de Boldo.

Le deuxième jour qui suit son entrée à l'hôpital, le malade se plaint de ne pouvoir dormir en raison de la gêne et des douleurs qu'il ressent du fait de l'augmentation de volume du ventre. A ce moment, en effet, on note que l'ascite a considérablement augmenté. Une ponction évacuatrice ramène 14 litres de liquide sanglant, qui après décantation montre un sédiment abondant de globules rouges, en même temps que le liquide garde une teinte brun rouge. L'exploration des organes abdominaux pratiquée aussitôt après la ponction ne révèle rien de particulièrement nouveau. Le foie est très aisément perceptible, la face inférieure, le lobe droit présentent la même consistance dure que la face antéro-supérieure. On sent aussi dans ces régions un grand nombre de petites nouures fermes et indolentes qui criblent sa surface. L'appréciation exacte du volume de ces bosselures est difficile semble-t-il, il en est de volumineuses comme une

grosse noix, et de petites comme un haricot. Leur constatation en si grand nombre et avec une netteté aussi indiscutable invita ce jour-là à mettre en discussion le diagnostic de cirrhose simple et fait envisager la possibilité d'une néoplasie secondaire du foie, et aussi celle d'une hépatite scléro-gommeuse syphilitique.

30 mars. — Le malade ressent de violentes coliques, à la suite desquelles il rend un demi-litre environ de matière diarrhéique, très fétide, brun rougeâtre. L'examen microscopique montre qu'il s'agit de globules rouges très altérés. Un toucher rectal pratiqué ne fournit aucun renseignement sur l'existence possible d'un néoplasme intestinal.

Le lendemain du jour où s'est produite cette hémorragie intestinale, le malade nous montra une éruption purpurique récente disséminée surtout sur les membres inférieurs, avec quelques éléments dispersés sur le tronc et les membres supérieurs.

5 avril. — L'état général du malade s'aggrave à la suite d'une nouvelle hémorragie intestinale très abondante, le pouls très faible bat à 120 pulsations. La température s'abaisse à 35°3. Il est prostré, abattu, percevant mal les questions qu'on lui pose. Huile camphrée, sérum artificiel, 150 grammes par vingt-quatre heures.

Les jours suivants la prostration augmente, il est dans un état de somnolence continuelle, et il succombe le 9 avril dans un coma progressif.

L'examen du sang fut pratiqué à deux reprises.

La première fois, le surlendemain de son entrée, la deuxième fois après sa première hémorragie intestinale.

Premier examen : Globules rouges.... 3.580.000
Globules blancs.... 7.000

Mesure de l'hémoglobine au Tallqwist : 70/100.

Numération qualitative : Poly. neutrophiles... 62
Poly. éosinophile..... 1
Grands mono........ 10
Moyens mono........ 12
Lymphocytes........ 15

Deuxième examen : Dosage de l'hémoglobine au Tallqwist : 60/100.

Globules rouges............		3.120.000
Globules blancs............		9.000
Numération qualitative :	Poly. neutro.....	70
	Eosinophiles......	0,5
	Grands mono.....	12
	Moyens mono.....	8
	Lymphocytes.....	10

Examen cytologique du liquide d'ascite. — Grands placards endothéliaux. Cellules endothéliales libres en activité macrophagique et contenant souvent des débris de globules rouges.

Quelques lymphocytes. Pas de polynucléaires.

Nombreux globules rouges.

En somme, formule cytologique se rapportant à un simple processus hémorragique dans une cavité séreuse.

Autopsie. — Deux heures après la mort. 2 litres de formol à 25 o/o sont injectés dans l'abdomen afin d'assurer un bon état de conservation des organes. L'autopsie est pratiquée vingt-six heures après le moment du décès. Dès l'outure de l'abdomen il s'écoule environ 8 à 10 litres de liquide à teinte hémorragique. Le péritoine a un aspect lisse, lavé. Le mésentère est rétracté et épaissi ainsi que le grand épiploon. Les anses intestinales moyennement distendues par les gaz ne présentent aucune particularité extérieure à signaler.

Le foie de couleur grisâtre, par suite sans doute de l'action du formol injecté, ne présente pas d'adhérences anormales avec les organes voisins. Son poids est de 3.150 grammes. La conformation générale de l'organe est à peu près normale, mais ce qui frappe dès l'abord c'est la déformation générale de toute sa surface. Celle-ci n'a plus en aucun point la régularité lisse que l'on observe à l'état normal. Elle est criblée d'une infinité de bosselures, plus ou moins saillantes suivant leur volume, qui varie de celui d'une petite noix à celui d'une lentille. Elles forment des saillies arrondies, soulevant sans l'altérer la capsule hépatique. La consistance du foie est ferme, il ne s'affaisse pas sur la table, et la pression du doigt ne laisse pas d'empreinte. A la coupe, il résiste sous le couteau à la façon d'un foie cirrhotique. En divisant l'or-

gane en un grand nombre de tranches, par des sections pratiquées parallèlement à son axe antéro-postérieur, on voit que la masse centrale du foie est, comme la surface, criblée de néoformations arrondies d'aspect bien spécial. Etudions ainsi la surface de l'une de ces larges coupes. On remarque d'abord l'important développement de travées conjonctives larges par places de plus d'un demi-centimètre et qui circonscrivent des îlots de parenchyme. Ce sont ces anneaux scléreux qui augmentent la consistance de l'organe et accroissent sa résistance au couteau. Dans les mailles plus ou moins larges de ce réseau conjonctif, on voit des nodules parenchymateux qui se présentent sous deux types nettement distincts. D'abord, des nodules de couleur jaune ocre, de consistance très élastique, de constitution homogène, et qui par conséquent ont les caractères que présente le parenchyme hépatique dans beaucoup de cirrhoses. Le nombre et le volume de ces petits amas parenchymateux sont très peu considérables, il faut même pour les observer regarder la coupe avec quelque soin, car l'attention est surtout attirée par des nodules bien différents des précédents et que nous allons maintenant étudier. Ceux-ci par leur volume, leur nombre et leur disposition dans la masse de l'organe ont des caractères particuliers.

Leur volume peut être apprécié par l'étendue de leur surface de section, les plus grands ont le diamètre d'une pièce de 2 francs, les plus petits ont la taille d'un grain de mil. Leur forme est à peu près régulièrement sphérique, et ils sont inclus dans des anneaux conjonctifs de forme à peu près parfaitement circulaire. Leur nombre est considérable, ils sont juxtaposés les uns aux autres, se déformant parfois légèrement par pression réciproque. Ce sont eux qui constituent la principale partie de la masse du foie, et comme nous l'avons déjà dit, ce n'est pas sans quelque peine que l'on peut distinguer avec certitude de petites portions encore reconnaissables du parenchyme primitif de l'organe. C'est à eux sans doute qu'est due l'augmentation considérable du poids du foie (3150 gr.).

La couleur générale de ces éléments est d'un gris légèrement jaunâtre, les plus petits sont d'un blanc crayeux, les

plus volumineux sont de la couleur que nous venons d'indiquer, mais de plus, certains d'entre eux présentent en leur centre un fin piqueté rouge paraissant dû à la section de fins vaisseaux centraux, congestionnés, ces petits points rouges sont souvent entourés d'un mince halo brunâtre dont la teinte se dégrade rapidement ; quelques-uns enfin des plus volumineux nodules sont le siège d'une véritable petite hémorragie centrale qui a plus ou moins dissocié leur substance propre.

La consistance de ces nodules est bien différente de celle du parenchyme hépatique proprement dit. Si les plus petits sont encore assez fermes et consistants, les plus volumineux sont, surtout vers leur centre, mous, diffluents même, et le dos du scapel ou même la simple pression entre les doigts, suffit pour faire sourdre un deliquium grisâtre semi-fluide.

En raison de ces divers caractères, ces noyaux apparaissent sur la tranche de section comme les éléments d'une véritable mosaïque dont la masse fondamentale serait l'important réseau conjonctivo-scléreux. Pour donner encore une notion précise de leur aspect on pourrait aussi bien les comparer aux amandes piquées dans le nougat.

A l'inspection des tranches hépatiques, on est aussi frappé par le très petit nombre de vaisseaux béants sur la coupe. En y regardant de plus près, on s'aperçoit bientôt que la plupart des veines sont remplies par des masses semblables à celles qui remplissent les alvéoles conjonctives ; et, si l'on suit le plus longtemps possible un vaisseau, en l'ouvrant peu à peu sur toute sa longueur, l'on voit que sa lumière est obstruée par un bourgeon blanchâtre, semblable, comme couleur et comme consistance, aux nodules précédemment décrits, ce bourgeon, épouse exactement la forme et les sinuosités du vaisseau, se bifurquant comme lui, et envoyant un prolongement qui s'étend dans chacune des branches de division. Mais de plus, fait qu'il est, à notre avis, très important de retenir, en aucun point le bourgeon intravasculaire ne présente la moindre adhérence avec les parois de la veine, on peut le saisir avec une pince fine, le détacher du vaisseau ouvert en le soulevant très légèrement, sans que l'on ait la moindre adhérence à rompre, et d'ailleurs, l'endoveine ne présente

en aucun point trace d'altérations. Cette pénétration intravasculaire est considérable, la plupart des veines du foie sont remplies de tels bourgeons ; ceux-ci ne dépassaient pas les limites mêmes de l'organe, car le tronc de la veine sus-hépatique et les branches d'origine de la veine porte n'en contenaient pas.

La vésicule biliaire, de dimensions normales, contient quelques centimètres cubes de bile jaune pâle.

Au niveau du hile du foie, on trouve deux petits ganglions du volume d'un haricot, qui ne présentent ni à l'œil nu, ni au microscope d'altérations appréciables.

Le tube digestif, soigneusement examiné d'une extrémité à l'autre, ne montre rien de particulier. Au niveau de la partie supérieure du rectum, commence une imbibition rougeâtre de la muqueuse, par suite de la stagnation du sang des dernières hémorragies intestinales. Mais en aucun point la muqueuse ne présente de traces de lésions inflammatoires ou néoplasiques.

La rate pèse 350 grammes. Elle est cyanosée, de couleur rouge ardoisé. Sa consistance est ferme. Pas de lésions appréciables à l'œil nu.

Le pancréas, les surrénales, les reins, la vessie, la prostate, les testicules sont macroscopiquement sains. Intégrité complète du système nerveux et de l'hypophyse.

Les poumons, emphysémateux sur leurs bords, présentent de la congestion des deux bases, surtout marquée à droite. Pas de lésions tuberculeuses en évolution.

Cicatrice ancienne au sommet gauche.

Le cœur est mou et paraît légèrement dilaté.

Les cavités droites contiennent une assez grande quantité de caillots noirs de formation récente. Intégrité complète des valvules. Quelques plaques d'athérome sur la crosse aortique et sur l'aorte descendante.

Etude microscopique. — Un grand nombre de fragments ont été prélevés en des points très divers de l'organe. Les pièces ont été fixées, les unes par le liquide de Zenker, les autres par le formol à 5 o/o. Les coupes ont été pratiquées, les unes après inclusion dans la paraffine, les autres après

durcissement par congélation. Les colorations employées ont été les suivantes :

Coupes à la paraffine : Hématéine-éosine. Hématéine van Gieson. Bleu polychrome éosine-orange. Bleu polychrome van Gieson. Coloration de Mallory.

Coupes par congélation : En outre des techniques précédentes, certaines d'entre elles ont été traitées par le Sudan III pour la recherche des graisses, par la méthode de Maresch pour l'étude des Gitterfæsern.

L'examen de ces diverses préparations montre que le foie qui fait l'objet de notre étude est le siège d'un double processus lésionnel : d'une part d'une cirrhose, d'autre part d'une néoformation à laquelle s'attache l'intérêt de la pièce. (Le terme de néoformation que nous venons d'employer et que nous emploierons encore doit être pris ici dans son sens le plus général, et par conséquent le plus imprécis au point de vue de la nature du tissu néoformé. Nous verrons plus tard qu'un sens extrêmement étroit s'attachera à ce mot, quand, la lecture des coupes étant achevée, nous pourrons fournir l'interprétation des figures qu'elles présentent).

Nous décrirons donc successivement :

1° La cirrhose hépatique ;

2° Le tissu néoformé.

1° La cirrhose hépatique

Nous ne nous attarderons pas longuement à la description de cette lésion, car elle est d'ordre banal et nous nous bornerons à indiquer les points essentiels qui la caractérisent. Cette hépatite scléreuse appartient au type des cirrhoses annulaires denses. D'épais anneaux de tissu conjonctif adulte circonscrivent des îlots parenchymateux dont le diamètre moyen est celui d'une pièce de 50 centimes. Le parenchyme hépatique formant la masse de ces îlots a subi les modifications qu'il est commun de rencontrer

dans les cas de cet ordre. Les travées plus ou moins disloquées par la pénétration dissociante de fibrilles conjonctives émanées des bandes scléreuses principales ne présentent plus nettement la disposition rayonnée du foie normal.

Les cellules de la zone sus-hépatique sont déformées et distendues par de volumineuses gouttes de graisse, refoulant excentriquement protoplasma et noyau. Plus à distance de la veine sus-hépatique, les cellules présentent non plus de la dégénérescence graisseuse, mais de la surcharge pigmentaire. Plus en dehors enfin dans la zone qui, dans la conception habituelle du lobule hépatique, répondait à la région paraportale, les cellules ne présentent plus d'altérations dégénératives notables. De plus, dans cette région relativement intacte, on voit que certaines travées ont un volume plus considérable que celui de la travée hépatique normale. Elles apparaissent formées de cellules dont les dimensions sont légèrement supérieures à celles de la cellule hépatique normale, mais, mise à part cette différence de taille, aucune autre particularité ne les sépare de celles-ci, en sorte qu'il s'agit de la simple hyperplasie cellulaire, généralement considérée comme compensatrice et qu'il est commun d'observer dans un foie chroniquement enflammé.

Les canaux biliaires ne présentent rien de particulier à signaler,

2° Le tissu néoformé

Pour étudier celui-ci on n'a que l'embarras du choix des fragments et des coupes, car les nodules qu'il forme sont innombrables et farcissent littéralement le foie, en sorte qu'il est beaucoup plus aisé de rencontrer de ce tissu, que du parenchyme simplement cirrhotique.

L'examen des préparations nous montre que la néoformation quoique partout comparable à elle-même, présente une série d'aspects indiquant que chacun de ses nodules parcourt une série de stades évolutifs.

Nous considérerons successivement :

1° Le nodule de néoformation à son état de plein développement ;

2° Le nodule de néoformation à une phase plus avancée de son développement (phase dégénérative) ;

3° Le nodule de néoformation à son origine ;

4° Les rapports de ces divers éléments avec le tissu conjonctif du foie cirrhotique, et avec les vaisseaux du foie.

a) *Tissu de néoformation à son état de plein développement.* — Si l'on considère à un faible grossissement, l'unde ces nodules, on voit qu'il diffère de la structure du parenchyme hépatique adulte. Le champ de la préparation est rempli de cellules, groupées les unes en amas irréguliers, les autres en cordons, pleins ou parfois percés d'une lumière centrale. Ces divers types de groupements sont irrégulièrement disposés, tantôt se continuant par un de leurs points avec l'un des groupements voisins, tantôt parfaitement isolés. Chacune de ces formations est extérieurement limitée par une bordure de cellules plates du type endothélial et les espaces qui les séparent les unes des autres sont remplis par les éléments normaux du sang.

Les amas cellulaires de conformation irrégulière sont de tailles très variées, certains sont formés par l'agglomération de vingt à trente cellules, d'autres n'en comptent que cinq à six.

Dans les plus petits amas, les limites des cellules constituantes sont le plus souvent inappréciables, une nappe protoplasmique commune, fortement teintée par les calorants est parsemée de noyaux de taille inférieure à celle d'une cellule hépatique normale, très basophiles à chromatine très dense avec un très gros nucléole.

C'est en somme une figure plasmodiale. Dans les amas cellulaires plus étendus, chacun des noyaux a acquis sa part de protoplasma afférente, on distingue des limites plus ou moins accusées entre les diverses cellules, et la forme de celles-ci est arrondie ou irrégulièrement polygo-

nale. Leur volume est sensiblement le même que celui d'une cellule du foie, le noyau est moins condensé que précédemment, le protoplasma, très colorable, ne contient pas de grains de sécrétion. Certains amas présentent la transition entre les deux types, une partie de la masse protoplasmique étant divisée en corps cellulaires distincts, l'autre étant indivise entre plusieurs noyaux.

Les cordons cellulaires pleins sont à tous égards semblables aux placards cellulaires que nous venons de décrire, mais ici les cellules ne sont à peu près jamais du type plasmodial, chacun d'elles a des limites précises, de plus le protoplasma de quelques-unes présentent de petites vacuoles claires.

Certains cordons cellulaires sont percés d'une lumière centrale en sorte que la figure rappelle celle d'une glande en tube. La lumière centrale régulièrement circulaire est toujours de très petit calibre, assez souvent elle est occupée par une masse amorphe plus ou moins grenue, teintée en rose par l'éosine, parfois aussi elle est complètement libre. Autour de cette lumière, les cellules du cordon sont groupées en deux ou trois couches irrégulièrement concentriques. Les cellules les plus internes sont seules régulièrement disposées. Elles sont de forme cubique avec un noyau central très basophile et sont dépourvues de plateau cuticulaire : il semble que la distension de la lumière du canal par le contenu qui l'occupe ait amené un certain aplatissement de cette rangée de cellules. Autour de cette première rangée sont disposées assez irrégulièrement, en une ou deux couches, des cellules polyédriques semblables à celles des cylindres pleins ou à celles des amas cellulaires polymorphes.

En somme, à l'état de plein développement, de maturité, dirions-nous volontiers, les nodules de néoformations sont constitués par des amas cellulaires conformés soit en placards irréguliers, dont quelques-uns du type plasmodial, soit en cordons cellulaires, pleins ou creusés parfois

d'une lumière centrale. En parcourant les préparations, on surprend souvent des points de continuité entre ces diverses figures. La masse enfin est abondamment vascularisée, puisque les surfaces libres de chacun des groupements sont revêtues de cellules aplaties et baignent dans le sang circulant.

b) *Tissu de néoformation à une phase plus avancée de son développement.* — Ce ne sont pas de grosses différences qui séparent du précédent aspect celui que nous allons décrire. Disons d'abord que celui-ci se rencontre dans les nodules les plus volumineux, dans ceux dont la consistance est molle, dont le centre présente souvent un piqueté hémorragique plus ou moins étendu.

A un faible grossissement on voit que l'ensemble du nodule est constitué par des cordons cellulaires, intéressés diversement par la coupe, ainsi parallèlement, perpendiculairement, obliquement. Le volume et surtout la longueur de ces cordons cellulaires sont considérables, et du fait de leur important accroissement, ils ont dû prendre une disposition sinueuse qui peut les faire comparer aux tubes contournés du rein, ou aux circonvolutions cérébrales. Chacun de ces cordons cellulaires est revêtu de cellules plates limitant ainsi des espaces vasculaires plus ou moins remplis de globules rouges. Considéré isolément, chacun de ces cordons cellulaires apparaît formé par la juxtaposition de cellules inégalement polyédriques, exactement appliquées les unes contre les autres.

Parmi ces cellules, un très grand nombre ont sensiblement les dimensions d'une cellule hépatique normale. Leur ressemblance avec ces dernières est encore accusée par la similitude d'aspect du noyau, qui a une membrane nette, un réticulum chromatinien délié et un nucléole brillant. Mais la totalité des cellules n'est pas uniformément de ce type. Il en est de plus petites à noyau volumineux, mais coloré massivement par les réactifs basiques, et aussi de plus volumineuses, mesurant à peu près le double des

premières, qui ont une conformation très irrégulière, et dont le noyau est, soit unique et souvent alors de très grande taille, soit double par suite d'un processus de division mitosique.

Le protoplasma de ces cellules teinté en rose par l'éosine, ne présente pas l'aspect granuleux de la cellule hépatique normale. Assez souvent il est creusé de vacuoles claires, réfringentes, n'ayant aucunement les réactions colorantes des graines. Cette dégénérescence vacuolaire s'observe surtout dans les éléments dont le noyau n'a plus qu'une affinité basophile légère, et, de telles cellules s'observent surtout dans la partie centrale des cordons cellulaires, les cellules marginales conservant au contraire les signes d'une active vitalité. Dans les cordons très volumineux, et ceux-ci sont loin d'être rares, le processus dégénératif est encore plus accusé que dans ceux de moindre taille.

Dans ces cordons, le protoplasma des cellules centrales devient vitreux, puis se dissocie en granulations rosées au milieu desquelles se voient encore des débris nucléaires. Par suite le centre du cylindre primitivement plein s'est creusé d'une lumière à contours très irréguliers, et dont la bordure est formée de cellules subissant le même processus. A un faible grossissement de pareils tubes paraissent kystiques, en réalité il ne s'agit que d'une fausse kystification due au ramollissement plus ou moins étendu de la masse centrale.

Toutes ces travées cellulaires pleines ou creuses sont extérieurement bordées d'une couche de cellules plates limitant de larges lacunes sanguines. Au point de confluence de plusieurs travées cellulaires, des fentes vasculaires, rappelant la forme de volumineuses veines sus-hépatiques, sont constituées par les cellules endothéliales des cylindres au contact. Mais ce vaisseau capillaire que nous assimilons volontiers à une veine sus-hépatique a sa paroi réduite uniquement à la couche des cellules endothéliales.

Ce sont probablement ces canaux vasculaires qui apparaissent sur les coupes macroscopiques de quelques nodules sous l'aspect de petits points rouges. La fragilité du système vasculaire de la néoformation est donc extrême, aussi, on conçoit fort bien qu'en nombre de points des ruptures se soient produites permettant la diffusion du sang dans la masse même des cordons cellulaires.

Le champ de la préparation montre alors que des globules rouges se sont infiltrés dans le tissu néoformé qui est alors profondément dissocié.

c) *Origine du tissu néoformé.* — Nous allons maintenant étudier l'origine et le développement du tissu néoformé. Nous verrons qu'il dérive des cellules hépatiques primitives. Sur plusieurs coupes nous avons pu saisir ces transformations que nous allons analyser : nous allons donner la description d'un îlot où celles-ci étaient particulièrement nettes.

Cet îlot est limité par un anneau arrondi de tissu conjonctif très dense. En considérant celui-ci de la périphérie vers le centre on distingue plusieurs zones unies entre elles par d'insensibles formes de passage :

En bordure on trouve des cellules hépatiques primitives chargées de pigment et infiltrées de graisse, qui sont refoulées et aplaties par le développement excessif de la masse centrale.

En dedans de ces cellules altérées et refoulées, et se continuant avec elles, on voit des travées de cellules hépatiques en état d'hyperplasie. Le groupement ainsi que les caractères propres des cellules sont ceux de la travée hépatique normale, elles n'en diffèrent que par leur taille légèrement supérieure.

En se rapprochant encore davantage du centre on voit un parenchyme hépatique de type embryonnaire dériver de ce tissu hyperplasié par des transitions remarquablement régulières. Certaines des cellules hyperplasiées deviennent encore plus volumineuses, acquérant des dimensions doubles

de celles de la cellule hépatique normale. Elles tendent à se séparer de la travée à laquelle elles appartiennent, elles perdent la forme polyédrique pour devenir irrégulières. Le protoplasma devient homogène, ne gardant plus l'aspect granuleux primitif et ne présentant plus trace de pigment biliaire. Avec l'hématéine-éosine, il prend une teinte lilas foncé qui distingue ces cellules de celles simplement hypertrophiées.

Le noyau de forme ovalaire a aussi considérablement augmenté de volume en même temps que le nombre et l'épaisseur des travées de chromatéine s'est accru. Ces cellules présentent des figures de division, non pas karyokinétique, mais de division mitosique simple, assez souvent irrégulière. De la surface du noyau se détache un ou plusieurs bourgeons, en sorte que la cellule primitive contient plusieurs noyaux qui sont plus denses, plus intensément basophiles que le noyau originel. Une division protoplasmique parallèle à celle du noyau se produit parfois, en sorte que des éléments de taille relativement petite dérivent des précédents ; mais il arrive bien plus communément que la multiplication nucléaire se produise sans que le protoplasma se morcelle à son tour. On voit alors une nappe protoplasmique unique, de couleur rose violacé, parsemée de noyaux arrondis, opaques, à chromatine dense et groupés de telle manière qu'ils dérivent évidemment de la division d'une masse nucléaire primitivement unique. Ce sont en somme de véritables figures plasmodiales que l'on observe alors, figures dans lesquelles le nombre des noyaux varie communément de deux à huit et parfois davantage. Le centre de l'îlot que nous étudions n'est formé que de telles masses plasmodiales.

Ajoutons que quelques-unes d'entre elles se creusent vers leur centre d'une lumière circulaire ordinairement très étroite et autour de laquelle les noyaux tendent à se disposer en couronne à peu près régulière.

Ces masses plasmodiales, quoique rapprochées les uns

des autres, laissent entre elles des espaces dans lesquels circulent les éléments du sang.

Enfin certains nodules présentent une continuité directe entre les figures que nous venons de décrire maintenant et les aspects de la néoformation à son état de plein développement tels que nous les avons étudiés plus haut.

Certaines particularités histologiques nous paraissent intéressantes à considérer d'une façon spéciale ; elles portent sur les points suivants :

1° Comparaison des phénomènes de sécrétion et de dégénérescence dans les cellules hépatiques primitives et dans les cellules du tissu de néoformation ;

2° Etat du tissu conjonctif dans le tissu néoformé ;

3° La structure du système vasculaire du tissu néoformé.

Les phénomèmes de sécrétion de la cellule hépatique normale sont très nombreux et très complexes. Mais au point de vue de l'histologie, celui qu'il est toujours aisé de saisir est celui de la formation du pigment biliaire. Dans la pièce que nous étudions, les cellules du parenchyme primitif montrent en abondance des grains jaunâtres inclus dans le protoplasma, ou intercalés entre deux cellules voisines.

Au contraire les cellules des plasmodes embryonnaires, comme celles des cylindres en sont complètement dépourvues. Rappelons encore que le protoplasma de ces éléments n'avait pas l'aspect granuleux de celui de la cellule hépatique normale.

Au point de vue des dégénérescences, les deux catégories cellulaires se comportent aussi de façon dissemblable.

Les travées parenchymateuses simplement cirrhotiques montrent les altérations dégénératives que l'on observe communément dans nombre d'hépatites chroniques. On voit ainsi dans un grand nombre de cellules de la dégénérescence graisseuse et de la surcharge pigmentaire caractérisée par le sulfhydrate d'ammoniaque.

Les cellules du tissu néoformé ne présentent aucun de ces deux types dégénératifs. Elles ont subi seulement une dégénérescence vacuolaire, qui est le premier stade d'une nécrose cellulaire, transformant le protoplasma en une masse rosée, amorphe, faiblement teintée par l'éosine et qui est parsemée de noyaux piknotiques.

Le tissu conjonctif a une répartition très différente dans les portions restantes du foie primitif et dans le tissu néoformé. Les colorations de van Gieson et de Maresch montrent dans les portions cirrhotiques un nombre considérable de fibrilles s'insinuant entre les travées et parfois même les divisant en segments courts et irréguliers.

Dans les zones simplement hyperplasiées, l'abondance des gitterfäsern est déjà bien moindre. Au niveau des plasmodes embryonnaires et des cylindres néoformés, on n'a plus aucun vestige de travée conjonctive. Ceci d'ailleurs est en concordance avec les données macroscopiques. A côté des îlots cirrhotiques fermes et élastiques, les nodules néoformés se présentaient comme mous et faciles à effriter par un léger raclage.

Le système vasculaire du tissu de néoformation nous paraît aussi mériter quelques remarques, aux doubles points de vue de son importance et de son mode de constitution.

Si nous considérons les travées de tissu hépatique qui sont simplement hyperplasiées, nous voyons que les capillaires dans leur conformation et leur calibre sont parfaitement semblables à ceux du parenchyme normal.

Dans la zone de métaplasie embryonnaire, les amas plasmodiaux, groupés de façon très diverse, laissent entre eux des espaces beaucoup plus larges que les capillaires hépatiques normaux, et qui donnent plutôt l'image de petits lacs sanguins de formes très irrégulières. Ces espaces sont bordés de place en place et à des intervalles assez éloignés par des noyaux allongés opaques ; à la façon de ceux d'un endothélium. Mais, le protoplasma afférent au noyau reste

en continuité complète avec celui de la masse plasmodiale, en sorte que ces cellules aplaties ne paraissent pas faire partie d'un système vasculaire anatomiquement distinct du parenchyme qu'elles bordent, mais bien, au contraire, n'être qu'une portion même de ce parenchyme conformé en cellule endothéliale au contact de la masse sanguine.

Nous avons déjà vu que dans les points où le processus de néoformation a son complet développement, les cylindres cellulaires restent aussi séparés les uns des autres par de vastes espaces donnant encore plus que les précédents la notion de système lacunaire. Comme ci-dessus, des cellules aplaties bordent ces espaces, mais, ici, toutes ne paraissent pas faire étroitement partie du bloc cellulaire à la limite duquel elles se trouvent. S'il en est ainsi en bien des endroits, on voit dans les points où le processus paraît le plus ancien que ces cellules aplaties semblent avoir un corps protoplasmique à limites précises, tout comme une cellule endothéliale ordinaire. Mais nous faisons remarquer que cette disposition s'observe dans les régions où le processus néoplasique a son complet développement, c'est-à-dire là où les masses cellulaires qui étaient primitivement groupées en plasmodes, se sont maintenant divisées en éléments distincts les uns des autres, quoique toujours étroitement contigus. Aussi, pensons-nous que ces cellules qui, primitivement, n'étaient que des éléments de la masse plasmodiale indivise, éléments qui s'étaient au contact du sang conformés en cellule endothéliale, se sont individualisées en même temps que les autres cellules du groupement, et nous ne croyons pas qu'il s'agisse là de capillaires dérivés par bourgeonnement des pointes d'accroissement des capillaires hépatiques primitifs.

Rapports du tissu néoformé avec le tissu conjonctif du foie cirrhotique et avec les vaisseaux du foie. — L'examen macroscopique des tranches de section du foie, et l'étude des préparations histologiques montrent que cette con-

sidérable néoformation s'est substituée à la presque totalité du parenchyme primitif. L'on ne trouve que de ci, de là, des portions de foie cirrhotique, tandis qu'au contraire l'on observe en abondance des nodules néoformés.

La substitution d'un tissu à l'autre paraît s'être effectuée simultanément dans un très grand nombre de points de l'organe. La néoformation développée dans la masse d'un îlot cirrhotique, ayant refoulé excentriquement les travées hépatiques, celles-ci sont venues s'aplatir contre l'anneau scléreux, et n'ont pas tardé ensuite à disparaître. Aussi trouve-t-on que la plupart des nodules de néoformation sont entourés étroitement par les bandes conjonctives qui sont appliquées exactement contre elles. Mais il faut remarquer aussi, qu'arrivée à ce point, la néoformation ne tend pas à pénétrer dans l'épaisseur de cette barrière fibreuse. En aucun endroit nous n'avons observé d'infiltrations dans les travées conjonctives.

Déjà, l'examen à l'œil nu du foie, nous avait montré qu'un très grand nombre de vaisseaux avaient leur lumière remplie par une masse grisâtre, exactement semblable à celles des nodules, masse qui remplissait le vaisseau sans adhérer à sa paroi ni l'altérer, et qui de plus se propageait dans sa cavité, et dans celles de toutes ses branches d'origine. En effet, en ouvrant sur la plus grande longueur possible le vaisseau ainsi obstrué, et en remontant à ses branches d'origine les plus ténues, on retrouvait partout la même masse, qui l'occupait de la même manière qu'un caillot fibrineux remplit les cavités cardiaques.

La néoformation dans sa partie intra-vasculaire apparaissait ainsi comme ayant des prolongements radiculaires infinis qui s'étaient développés dans les cavités d'un très grand nombre des veines du foie.

Au microscope, les coupes montrent ainsi un grand nombre de vaisseaux (il s'agit toujours de veines, l'artère hépatique a sa lumière toujours parfaitement libre), contenant la néoformation oblitérante. L'aspect général est exactement

le même que celui que donnerait la section tranversale d'un vaisseau embolisé. La masse oblitérante est formée par des nodules identiques dans leur disposition et leur structure à celles des nodules intra-parenchymateux.

Le vaisseau, d'autre part, ne présente aucune altération pariétale. Son endothélium est parfaitement intact, ainsi que les couches moyenne et externe. La néoformation s'est développée dans son intérieur sans provoquer la moindre altération. L'endothélium qui revêt les cordons cellulaires du nodule est parfaitement distinct de celui de la veine et ceci ne saurait être contesté, car, les manipulations de fixation et d'inclusion ont, en raison de la différence de densité des tissus, provoqué une très légère rétraction de la masse oblitérante qui reste ainsi séparée par un étroit espace de la surface interne de la veine.

Le nombre des veines ainsi obstruées est considérable, souvent on en observe deux à trois dans un même champ de microscope.

Nulle part, nous n'avons pu observer, malgré une recherche attentive, une infiltration du tissu néoformé au travers de la paroi des veines, en aucun point, malgré qu'un nombre considérable de vaisseaux soient obstrués, on ne voit leur paroi infiltrée par la néoformation, comme il est commun de l'observer dans l'envahissement néoplasique ordinaire. Aussi, si l'on considère à la fois, le formidable envahissement de la cavité des vaisseaux veineux et, d'autre part, la parfaite intégrité anatomique de leur paroi, on est amené à penser que la pénétration ne s'est pas faite par une effraction semblable à celle que l'on observe dans les néoplasies infectantes ordinaires, mais que ce furent les capillaires veineux qui furent le point de départ de cette réplétion vasculaire par les bourgeonnements de la néoformation.

OBSERVATION II

(Kelsch et Kiener. — *Contribution à l'histoire de l'adénome du foie.*)

(*Archives de physiologie normale et pathologique*, 1876, p. 622.)

Histoire clinique résumée :

Homme, soixante-trois ans, atteint à plusieurs reprises de fièvres intermittentes.

Entre à l'hôpital de Bône, se plaignant de vagues douleurs abdominales. Le ventre est augmenté de volume, du fait d'une ascite de moyenne abondance. Affaiblissement progressif et mort dans le coma au bout d'un mois et demi.

Autopsie. — L'abdomen contient 4 à 5 litres d'ascite libre fortement teintée en jaune. Rétraction et épaississement de l'épiploon. Le mésentère est court et infiltré.

Le foie pèse 2.085 grammes. Sa surface est déformée par des bosselures de toutes dimensions, les plus volumineuses sont de la taille d'une petite orange ; les plus petites sont piriformes. Les bords sont par places profondément échancrés et amincis, par places, bosselés et mousses. La couleur générale est d'un gris terreux avec une teinte jaunâtre par places, rougeâtre en d'autres points. La consistance est très inégale, les grandes bosselures et les moyennes ont une consistance mollasse, rénitente ; au niveau des parties déprimées et finement mamelonnées, la consistance est au contraire très ferme, presque dure. L'aspect général du foie est plutôt celui d'un foie marronné, farci de tumeurs, que celui d'un foie cirrhotique. La résistance à la section est très inégale ; au niveau des grosses bosselures du lobe droit, le parenchyme se laisse diviser avec facilité ; dans les parties

déprimées et finement granulées, notamment dans le lobe gauche, le tissu offre au contraire une grande résistance et crie sous le couteau, comme dans la cirrhose alcoolique : dans les parties qui présentent des bosselures de dimensions moyennes et des granulations plus fines, la résistance à la section est intermédiaire entre ces deux degrés extrêmes.

Sur les coupes, il est facile de distinguer trois aspects différents de l'altération :

a) Les portions déprimées, granulées, résistantes à la section présentent tous les caractères de la cirrhose...

b) Les tumeurs de dimensions moyennes, du volume d'une noisette à celui d'une olive, ont une consistance plus molle que les petites granulations ; elles sont généralement circonscrites par une zone de tissu conjonctif hyperémié. Plusieurs sont constituées par une matière sirupeuse plus ou moins colorée par la bile, et par une coque fibreuse à paroi lisse. D'autres tumeurs ont une consistance plus ferme se rapprochant de l'état caséeux et se désagrègent aisément sous l'action du scalpel.

Quelques-unes ont une coloration rouge sombre, évidemment due à des hémorragies interstitielles ou à un développement excessif des voies capillaires ; tantôt leur substance est homogène et molle, comme la pulpe splénique, tantôt elle paraît spongieuse, à la manière des tissus caverneux.

a) Les grandes bosselures, signalées plus haut, présentent sur les surfaces de section un aspect remarquable. Elles cont composées de plusieurs masses parenchymateuses plus ou moins ramollies (les unes sirupeuses et colorées en jaune ou en ocre, les autres jaunâtres, grenues, tout à fait caséeuses, d'autres rouge sombre, hémorragiques) ; ces masses sont séparées les unes des autres par des traînées de tissu lardacé, blanchâtre, probablement conjonctif, et la tumeur dans son ensemble est elle-même circonscrite et comme enkystée par plusieurs traînées concentriques d'un tissu conjonctif de même aspect.

Rate, reins, cœur, poumons ne présentent pas de particularités importantes.

Examen histologique. — Si l'on choisit, pour y pratiquer

des coupes, un fragment du foie contenant une tumeur jaunâtre du volume d'une noisette et nettement enkystée, on trouve ordinairement, sur la préparation, une série d'altérations correspondant aux diverses phases du processus. Cette tumeur pourra nous servir de type pour une description générale, et une mention succincte suffira ensuite à faire connaître les particularités observées dans les autres portions de la glande. La tumeur que nous considérons est constituée par la réunion d'un grand nombre de nodules, isolés les uns des autres par de minces traînées de tissu conjonctif embryonnaire et circonscrits par une enveloppe plus large, d'un tissu habituellement plus résistant et plus poreux.

Parmi ces nodules, les uns sont de consistance ferme, de couleur pâle, conservent l'apparence acineuse du foie normal et montrent l'adénome dans la première phase de son développement. Les autres, de consistance plus friable, de couleur jaune d'or, correspondent au stade de floraison de la tumeur. D'autres enfin, de consistance caséeuse ou sirupeuse, de coloration jaune, jaune verdâtre ou jaune brun, renferment les éléments du néoplasme en voie de transformation régressive.

a) *Adénome à la première phase de son développement.* — La première phase du processus est caractérisée, tantôt par l'augmentation de volume d'un acinus ou de plusieurs acini, tantôt par l'apparition de nodules nutiaires étalés dans l'acinus.

a) Dans le premier cas, un ou plusieurs acini, circonscrits par une traînée de tissu conjonctif embryonnaire, se distinguent du parenchyme ambiant par l'augmentation de diamètre des acini, tout en conservant le type normal de structure : la veine centrale et les capillaires sont agrandis et hyperémiés. Les trabécules des cellules hépatiques sont épaissis et forment des cylindres pleins, anastomosés entre eux en réseau régulier, plus pâles et plus vivement colorés par le carmin que les trabécules normaux.

Les plus volumineux de ces acini ont un diamètre deux ou trois fois plus considérables que celui d'un acinus normal, et, si l'on examine leur section, il paraît évident que les trabécules dont ils sont composés sont non seulement augmen-

tés de volume, mais encore augmentés de nombre, et qu'ils se sont multipliés par bourgeonnement.

b) Dans le deuxième cas, un nodule miliaire, arrondi, composé d'un petit groupe de cylindres épithéliaux, plus volumineux, plus pâles et plus sensibles à l'imprégnation du carmin que le parenchyme normal, apparaît dans une région excentrique de l'acinus. Les cylindres se continuent sans interruption à la périphérie du nodule, avec les trabécules hépatiques voisins ; il est manifeste qu'ils font partie du réseau trabéculaire de l'acinus et se sont développés par hypertrophie et hyperplasie cellulaires aux dépens d'un petit groupe des trabécules de l'acinus. En grossissant, le nodule refoule et comprime le parenchyme voisin, les trabécules qui l'environnent se disposent en traînées concentriques autour de lui, s'amincissent et tendent à s'atrophier ; à mesure qu'ils disparaissent, ils sont remplacés par une traînée de tissu conjonctif fibrillaire qui circonscrit la petite tumeur adénomateuse. Celle-ci, dès lors isolée du parenchyme voisin, continue à s'accroître et peut dépasser de beaucoup les dimensions de l'acinus ; il faut admettre qu'elle se développe aux dépens de ses propres éléments et que les trabécules se multiplient par bourgeonnement. Ces trabécules de plus en plus volumineux forment un réseau régulier, mais ne convergent pas, comme dans l'acinus normal, vers l'orifice d'une veine centrale. Les éléments constitutifs de ces lobules adénomateux, obtenus à l'état frais, en grattant la surface de section de la tumeur, dans les portions qui ne laissent voir aucune trace de ramollissement, présentent les caractères des cellules hépatiques avec les circonstances suivantes :

1° Les cellules sont en état de suractivité nutritive ; elles renferment un ou plusieurs noyaux dont le nucléole, quelquefois double, est volumineux et brillant ; leur protoplasma finement granuleux, et généralement dépourvu de pigment, se colore plus vivement par le carmin que les cellules normales, et l'action de l'acide acétique l'éclaircit ;

2° Un grand nombre de cellules sont en voie de prolifération, soit endogène, soit par scission. On rencontre, en effet, des cellules arrondies, deux ou trois fois plus grandes que les éléments normaux et qui renferment plusieurs noyaux,

parfois même de jeunes cellules ; à côté de celles-là, une génération nombreuse de cellules polygonales, dont le noyau volumineux est enveloppé d'une mince couche de protoplasma. Enfin, dans quelques cellules de dimension moyenne, on observe nettement l'étranglement en bissac, du noyau et du protoplasma lui-même.

B. — *Adénome à la période de floraison.* — Le nodule va subir des modifications de structure qui le différencient profondément de l'acinus normal. Les trabécules ou cylindres épithéliaux peuvent atteindre jusqu'à 40 à 70 μ de diamètre : en même temps ils s'infléchissent suivant leur axe longitudinal, se recourbent et se replient sur eux-mêmes à la manière des circonvolutions cérébrales en des tubes contournés du rein. Leur structure rappelle de tous points celles des glandes en tubes. Ils se composent d'une paroi propre à double contour, de structure fibreuse et d'un épithélium pavimenteux dont les éléments ont les caractères des cellules du foie. L'épithélium est disposé en plusieurs couches : la couche la plus extérieure, celle qui tapisse la paroi conjonctive, se compose, le plus souvent de cellules cylindriques, et, dans les points où le cylindre glandulaire s'infléchit à angle aigu, les cellules affectent une forme conique et convergent par leur extrémité effilée, vers le sommet de l'angle.

Les couches les plus intérieures se composent de cellules polyédriques par pression réciproque.

Parmi les cylindres, un certain nombre sont pleins, d'autres sont creusés d'une lumière centrale et constituent ainsi de véritables tubes glandulaires, la lumière renferme des granulations graisseuses et des cellules polyédriques désagrégées.

Le plus ordinairement, les cellules qui occupent la partie centrale du cylindre plein, et la double rangée de cellules qui limite la lumière centrale des cylindres lobules, sont infiltrées de fines granulations graisseuses qui leur donnent un aspect opaque. Cette infiltration granulo-graisseuse est le premier signe de la transformation régressive qui débute ainsi que nous le disions plus loin, dans les couches les plus internes de l'épithélium.

Un très grand nombre de cellules renferment une matière colorante biliaire, jaune ou jaune verdâtre, tantôt diffuse dans le protoplasma qu'elle colore en totalité, tantôt circonscrite en forme de bloc assez gros, anguleux ou arrondi. La même matière colorante se rencontre dans quelques cylindres sous forme de traînées interposées entre les rangées de cellules, ou bien sous forme de corps globuleux, plus petits qu'une cellule hépatique, composés de courbes concentriques, et donnent l'idée d'un véritable calcul biliaire microscopique. C'est à cette infiltration par la matière colorante de la bile qu'il faut attribuer la couleur jaune d'or que présentent la plupart des cylindres adénomateux.

Les tubes et cylindres épithéliaux sont séparés les uns des autres par des fentes ou lacunes irrégulières, formant un réseau où circule le sang, et sont baignés de toute part dans ce fluide. Le système lacuneux correspond évidemment au réseau capillaire de l'acinus normal ; mais il est dépourvu de parois propres, ou du moins ces parois se confondent avec la paroi fibrineuse des tubes épithéliaux. Dans quelques nodules, les réseaux vasculaires viennent s'aboueher dans un tronc central pourvu d'une paroi propre et qui correspond à la veine centrale de l'acinus normal ; mais le plus souvent cette veine centrale fait défaut.

Le calibre du réseau vasculaire est très variable dans les divers nodules adénomateux ; et cette inégalité vasculaire n'est pas sans influence ainsi que nous le verrons plus loin, sur les transformations ultérieures des divers nodules. Tantôt le système vasculaire se présente sous forme de fentes étroites ou de lacunes triangulaires à angles très aigus, comprimées et presque effacées par la pression des tubes épithéliaux hypertrophiés. Dans d'autres nodules, les tubes épithéliaux sont plus largement espacés, et permettent une circulation sanguine interlobulaire plus active ; mais cette circulation est toujours extrêmement faible si on la compare à celle de l'acinus normal; le rapport entre le tube glandulaire et le vaisseau sanguin est au minimum de 10/1.

c) *Adénome à la période de la régression.* — La néoformation épithéliale a une durée éphémère ; nous avons indiqué déjà dans l'adénome à la période d'état, le commencement

des phénomènes de régression caractérisés par l'infiltration granulo-graisseuse des cellules centrales des cylindres. La régression ne tarde pas à s'emparer de toute la masse épithéliale constituant le nodule adénomateux. Elle se présente dans les divers nodules sous deux aspects : inspissation caséeuse et fonte colloïde.

Des suffusions hémorragiques et fibrineuses se mélangent avec les produits de la fonte cellulaire, et ainsi est constituée une cavité souvent considérable, remplie d'un liquide puriforme ou couleur chocolat, circonscrite par la cloison conjonctive du nodule.

K. et K. décrivent en outre : la cirrhose qui appartient au type des cirrhoses annulaires multilobulaires, puis les altérations du parenchyme primitif. Celui-ci, outre des déformations mécaniques, aplatissement, étirement dus à la compression par les tumeurs présente en outre les dégénérescences pigmentaire et graisseuse.

Sabourin dans son mémoire sur l'adénome du foie, déclare qu'ayant eu à sa disposition les préparations mêmes de Kelsch et Kiener il a observé en plusieurs points un envahissement manifeste des vaisseaux par la tumeur.

OBSERVATION III

Obs. II, *in* Sabourin. — *Essai sur l'adénome hépatique*, 1881, p. 27.)

Histoire clinique résumée. — Homme âgé de quarante-cinq ans, entre à l'hôpital alors qu'il était malade depuis déjà quatre à cinq mois, il se plaint d'un amaigrissement considérable et de la perte de ses forces. Antécédents : dysenterie.

Examen. — Ascite énorme, œdème considérable des membres inférieurs, pas d'ictère mais teinte terreuse de la peau. Le foie est assez volumineux. Le diagnostic reste hési-

tant entre une cirrhose et un cancer de l'estomac avec propagation au foie. Il mourut au bout d'un mois, dans le même état, sans avoir eu d'ictère.

Autopsie. — Foie énorme avec l'aspect d'ensemble d'un foie cirrhotique granuleux. Ces saillies sont de petit volume dans le lobe gauche, dans le lobe droit, il y a en outre de véritables tumeurs, dont le volume atteint pour quelques-unes celui d'une noix. Le fond rouge jaunâtre du tissu cirrhotique, est parsemé de taches plus claires correspondant aux granulations les plus volumineuses qui tranchent nettement par leur teinte gris jaunâtre sur le tissu ambiant. Quelques-unes des tumeurs sont envahies par du sang, mais en petit nombre. Aucune de ces productions n'a subi de ramollissement véritable. L'état de la veine porte est des plus remarquables. Son tronc et ses deux branches sont obstrués par une sorte de caillot gris rosé moulé sur le calibre du vaisseau, mais mobile dans sa cavité. La coupe en est grisâtre. Il est facile de suivre ce caillot dans les ramifications de la veine. Le tronc des veines sus-hépatiques est libre. Les voies biliaires sont normales.

Examen microscopique. — L'examen à l'état frais du prétendu caillot de la veine porte, montra que cette production était constituée dans sa plus grande masse par des éléments plus ou moins altérés qu'il était facile de rapporter au type des éléments cellulaires du foie.

La cirrhose est du type annulaire. Par places le tissu conjonctif dissocie les trabécules méritant alors le nom de cirrhose mono-cellulaire.

Coupes portant sur les régions du foie parsemées de petites tumeurs. — Certaines coupes ne présentent qu'un de ces petits nodules, d'autres en sont parsemées. C'est toujours la même cirrhose, mais certains îlots cellulaires ont subi la transformation adénomateuse. A la place des trabécules hépatiques on voit des amas de cylindres pleins vivement colorés par le picro-carmin. Ils ont trois ou quatre fois le volume des travées hépatiques des lobules voisins.

Tantôt on retrouve la disposition radiée plus ou moins nette, mais souvent les nouveaux éléments décrivent des circonvolutions sans ordre. Les uns sont coupés en travers

et forment des blocs arrondis ; d'autres sont plus ou moins longs, repliés sur eux-mêmes ; d'autres se ramifient et présentent des culs-de-sac. Certains nodules sont immédiatement enveloppés par la cirrhose et les cylindres appliqués contre la capsule fibreuse ; d'autres en sont séparés par une zone variable comme forme et comme dimensions de trabécules hépatiques déjà modifiés dans leur direction qui devient imbriquée et dans leur constitution intime, de sorte que l'on observe sur cette limite tous les degrés de métamorphose des travées hépatiques en travées adénomateuses.

Les cylindres sont formés de cellules énormes, polygonales, à un ou plusieurs noyaux, quelquefois monstrueux, à un ou plusieurs nucléoles brillants. Çà et là les gros noyaux sont comme vésiculeux. Le protoplasma est très grenu, il se colore en jaune brunâtre par le picro-carmin. Ces éléments semblent donc posséder les mêmes réactions microchimiques que les cellules hépatiques. Il faut noter ici un point très important : de même que les trabécules hépatiques sont dans ce foie rarement canaliculés, de même très rarement les cylindres de l'adénome sont obstrués par des blocs jaunâtres ; et cela est aussi constant que dans les grosses tumeurs. Ce qu'on voit sur les cylindres adénomateux, c'est une ébauche de canal central, et çà et là un tube présentant une lumière occupée par une cellule épithéliale dégénérée. Mais nulle part il n'existe d'apparence de tube glanduleux. Pour en finir avec la constitution des cylindres, disons qu'aucun d'eux n'a de parois propres. Souvent ils paraissent limités par la paroi des capillaires, mais en général il existe entre la face externe des cellules et le capillaire un véritable espace et la surface extérieure du tube plein est absolument à nu...

... La disparition des grosses tumeurs est la suivante. De grosses travées fibreuses circonscrivent des espaces généralement irréguliers, quelquefois arrondis, circulaires ou bien allongés, semi-lunaires, espaces remplis par les productions adénomateuses à tous les degrés d'évolution. Nous ne décrivons pas la structure intime de ces productions, ce serait

nous répéter et refaire le tableau si net qu'en ont fai MM. Kelsch et Kiener.

... Dans les régions formées de masses adénomateuses volumineuses, ce qui frappe d'abord c'est le mélange interne des noyaux adénomateux de tous âges, si l'on joint à cela que beaucoup des lobes de la tumeur ont subi des dégénérescences spéciales de nature régressive, on peut se figurer le défaut d'homogénéité des coupes au niveau d'une de ces masses considérables.

Parmi les lobules constituants, les uns sont plus ou moins arrondis et généralement situés au centre, les autres sont triangulaires, semi-lunaires, et situés à la périphérie. Une zone fibreuse entoure le tout, émettant au dehors des ramifications qui se confondent avec les bandes cirrhotiques du foie, et au-dedans des cloisons plus ou moins convergentes séparant les lobes de la tumeur.

...Nous dirons seulement quelques mots de certaines transformations subies par le tissu adénomateux. Un fait capital est que les dégénérescences se font en bloc, c'est-à-dire qu'elles frappent d'un seul coup et au même degré tout un lobe circonscrit par sa zone fibreuse, ce qui, pour le dire en passant, nous porterait à penser que ce phénomène est dû à une cause d'ordre vasculaire, mais ce simple énoncé est tout ce que nous saurions dire d'exact à ce sujet.

... L'altération la plus fréquente, qui correspond aux blocs jaune d'or dont était parsemé le foie, consiste dans une infiltration générale de tout un lobe par une sorte de substance homogène ou finement grenue, se colorant en jaune par le picro-carmin. Cette substance paraît occuper et les espaces intercellulaires et le protoplasma des cellules qui semblent être vues comme à travers un voile. Puis leurs contours deviennent moins distincts, les noyaux disparaissent, et tout finit par se confondre en une masse d'apparence caséeuse. Une autre altération, mais celle-ci bien moins systématique, consiste dans une régression granuleuse de certains noyaux adénomateux. Dans certains cas, il semble que la loge fibreuse qui contient ce lobe soit insuffisante comme capacité. Les cellules se tassent, faisant disparaître les espaces capillaires sanguins, elles s'atrophient, s'arrondissent ; beau-

coup perdent leur noyau, leur protoplasma ne se colore plus de la même façon. Finalement, elles se réduisent à de petits blocs informes qui souvent sont emportés par le rasoir et laissent un trou dans la préparation.

... Il suffit de jeter un regard sur les préparations pour s'apercevoir que, au milieu des grandes bandes fibreuses de la cirrhose, un grand nombre d'orifices vasculaires sont oblitérés par des amas cellulaires. Cela se voit aussi bien loin des tumeurs adénomateuses que près d'elles. Ce sont de véritables bouchons remplissant complètement la tumeur du vaisseau. Ces bouchons sont constitués tantôt par une agglomération de cellules polygonales plus ou moins altérées, tantôt par des cylindres nettement délimités, formés des mêmes éléments cellulaires en tout semblables à ceux des tumeurs adénomateuses. Souvent ils sont mélangés de débris de parois capillaires sanguines. Généralement ces bouchons ne semblent pas contractés d'adhérences avec les parois des vaisseaux qui les contiennent. Mais, sur certaines sections, cette limite tranchée entre le bloc épithélial et la tunique interne du vaisseau n'existe plus, et cette dernière est manifestement altérée. Sur une partie de son pourtour l'endothélium a disparu et à ce niveau la paroi est infiltrée d'éléments nouveaux. Il y a là un processus inflammatoire caractérisé par la présence d'une infiltration leucocytique qui s'étend souvent assez loin des tuniques externes de la veine. Parfois même, au centre de ce foyer de dégénérescence, il y a des cellules épithéliales se colorant vivement par le picrocarmin. Il semble que la paroi se détruise à ce niveau pour faire place à l'envahissement de proche en proche de ses tuniques par les cellules adénomateuses en prolifération. Les orifices vasculaires qui contiennent les bouchons épithéliaux appartiennent en majeure partie au système des ramifications de la veine porte, comme il est facile de vérifier le fait en considérant les rapports intimes de ces bouches cellulaires avec les coupes des canaux biliaires et celles des artères. Mais nous sommes loin de nier que ces bouchons cellulaires puissent occuper également quelques-unes de ces lacunes vasculaires dont sont criblées les lacunes conjonctives de la cirrhose. Les artères et les canaux biliaires ne présentent pas d'altérations notables.

OBSERVATION IV

Liegenbeck von Heukeloom

Das adeno-carcinom der Leber mit cirrhose. — Beiträge zur pathologischen Anatomie und zür allgemeinen Pathologie. — Beitrage XVI, 1894, p. 341.

Observation I, p. 350 (Résumée)

Homme, soixante ans. L'on manque de renseignements cliniques sur la maladie.

Autopsie. — A l'ouverture du ventre, issue d'une grande quantité d'ascite de couleur jaune clair... Le foie est massivement augmenté de volume et sa surface est criblée de nodosités grosses et petites dont le volume varie de celui d'une cerise à celui d'un pois. En général, les plus grosses se trouvent dans le lobe droit, les plus petites surtout dans le lobe gauche. Pas d'adhérences du foie au diaphragme ni aux autres organes. Le bord libre du foie est mousse à droite, tranchant à gauche. Le lobe droit est au lobe gauche dans le rapport de dimension de 2 à 1. Les voies biliaires sont libres. Les grosses branches de la veine porte sont remplies par une masse néoformée, qui est la même que celle que l'on voit dans le lobe droit. A la coupe du foie on trouve que la cavité de beaucoup de veines, mais non de toutes, est remplie de telles masses. Quelques débris du même ordre flottent dans la veine cave où ils ont été apportés par les veines sus-hépatiques. Aucun de ces bourgeons n'adhère à la paroi vasculaire dont le détache la moindre traction.

Rien de particulier dans les autres organes.

Examen microscopique. — La cirrhose. — C'est une cirrhose annulaire large avec prolongements fibrillaires intra-acineux.

La néoformation. — « Il n'est pas possible d'en donner une formule générale concrète : 1° On en saisit les origines au milieu d'acini, trop petits pour être distingués à l'œil nu, et pourtant ceux-ci sont importants pour la vue d'ensemble

de la genèse du néoplasme ; 2° nous verrons ensuite les néoformations développées dans les veines ; 3° puis nous verrons les plus grosses tumeurs ; 4° enfin nous étudierons certains points dignes d'une attention spéciale.

« Aux points où commence la néoformation, la structure trabéculaire de l'acinus manque, les cellules sont irrégulières et forment des blocs compacts à limites très précises. Les groupes cellulaires n'ont pas de régularité de grandeur ni de forme. Ils sont séparés les uns des autres par de grands intervalles. Entre ces intervalles, sont toujours des membranes à noyaux ; endothélium vasculaire.

« Siegenbeck von Heukeloom pense qu'il ne s'agit plus à proprement parler de capillaires mais de lacunes sanguines, surtout que cette forme spéciale de lacs est déjà apparente dès l'origine de la formation. L'endothélium ne manque jamais.

« Entre les cellules on voit parfois de petites ouvertures rondes qui sont d'une autre forme ; ces ouvertures, toujours très petites sont ovales ou rondes, sans endothélium, et limitées par plusieurs petites cellules irrégulières, placées en bordure de l'orifice, comme les douves d'un tonneau. Dans ces petits orifices, on voit de petits amas homogènes, jaunes, brillants. Ce sont là des sections transversales de tubes très fins formés par des cellules néoformées. Ils ressemblent beaucoup aux capillaires biliaires des lobules hépatiques qu'on observe parfois dans des foies normaux comme des lumières très fines entourées de cellules hépatiques régulièrement disposées, et qui ne sont rien d'autre que des imitations atypiques des canaux biliaires. Quelquefois de telles cavités apparaissent comme de petites fentes, entre les cellules, et probablement alors il s'agit de sections longitudinales de ces tubes. Comme Giebers et plusieurs auteurs français, je pensais d'abord que ces tubes n'avaient pas de continuité, et que c'étaient des cordons cellulaires qui imitaient cette forme de tubes : mais maintenant je n'en suis plus très sûr.

« Les grosses masses se composent d'un amas de celulles compactes, irrégulières, de formes très variées et apparaissant en groupes de cinq à douze et même davantage. Quelquefois aussi elles se présentent comme des travées assez

larges, lesquelles sont toujours limitées par un endothélium et qui présentent de-ci de-là des capillaires biliaires atypiques. Les plus petits amas irréguliers de cellules sont de la plus grande importance pour l'origine de la néoformation, parce qu'on voit la transition des cellules normales, aux cellules atypiques. Le tableau est tellement clair qu'on peut conclure qu'il s'agit de la première étape du néoplasme.

« A l'analyse de plus petits groupes qui nous intéressent et des travées hépatiques normales, on voit, à un plus fort grossissement, que les travées sont en quelques endroits concentriques, quelquefois très étroites, comme atrophiées par la pression, quelquefois de largeur normale. Si on suit de semblables travées de cellules hépatiques se dirigeant vers le néoplasme, on voit subitement qu'une de ces cellules comparée aux précédentes paraît très grande et en de rares endroits on voit à la suite d'une cellule de largeur normale une cellule agrandie et déformée en bouteille. La cellule qui suit montre cela encore davantage et après on voit dans la travée devenue atypique des cellules disposées en rangs irréguliers, jusqu'à ce que la travée apparaisse difforme, épaissie, et montre un grand nombre de cellules polymorphes. Une travée élargie de cette façon, composée de cellules déjà très atypiques peut continuer la direction longitudinale aussi bien que les travées du foie environnant. Déjà maintenant, les cellules atypiques ont un protoplasma qui diffère de celui de la cellule normale du foie qui, on le sait, se distingue de tout autre par le noyau très fin, la couleur gris clair et ses réactions colorantes. Ce sont les mêmes éléments qui se retrouvent dans les grosses tumeurs et même dans les vaisseaux. Je crois pouvoir affirmer que nous avons la transition entre les cellules hépatiques et les cellules néoplasiques et envahissantes.

« *Les lacs sanguins.* — En outre des petites portions que je viens de décrire, il y a dans le tissu conjonctif encore plusieurs masses de cellules plus ou moins grosses semblables à celle des nodules intraparenchymateux. Il y a des amas de cinq ou six cellules, et aussi des nappes très étendues. Si on essaie de déterminer le siège précis de la néoformation, on voit très nettement que les canaux biliaires

et les ramifications de l'artère hépatiques sont normaux. Les bouchons cellulaires sont dans des intervalles dont un endothélium limite la lumière, ce sont les branches de la veine porte dans lesquelles la néoformation s'embolise. Mais pas plus que Sabourin je ne puis dire exactement comment se fait cet envahissement. Ce qu'il y a de plus vraisemblable, c'est qu'elle envahit du lobule vers les petites branches de la veine porte, nulle part on ne voit d'infiltration de la paroi de la veine, ni de perforation comme dans dans le carcinome. L'endothélium des vaisseaux envahis est quelquefois normal, parfois il est disparu. L'on ne voit pas plus de tissu conjonctif dans l'épaisseur du lobule qu'on ne trouve d'éléments épithéliaux infiltrant la paroi des vaisseaux. Une seule fois S. v. H. a observé cela, mais la coupe atteignait juste la bifurcation de la veine et l'éperon néoplasique donnait l'impression d'un tissu envahissant. Dans les nodules des plus petits vaisseaux on ne voit pas traces de tissu conjonctif et il n'y a aucune réaction dans un sens ou dans l'autre de l'endothélium sur le nodule. Dans les plus gros vaisseaux, le phénomène est le même, et une seule fois j'ai vu l'enthothélium de la veine en continuité avec celui de la tumeur.

«... Sur les coupes, les grosses branches de la veine porte étaient remplies de végétations qu'on pouvait détacher de la paroi et cela presque au niveau de la bifurcation de ce vaisseau. Mais il n'y a pas de rapports très intimes entre le tissu de la veine et le bourgeon intravasculaire. Pourtant la néoformation est enfoncée profondément dans les vaisseaux, mais elle tient seulement par le fait qu'elle s'enfonce profondément dans les radicules de la veine porte. Il est possible que la néoformation puisse s'étendre des plus gros vaisseaux vers ceux de plus petit calibre. Mais en tout cas, il est certain qu'un tel mode de propagation n'est pas la règle.

« *Les grosses tumeurs.*— En outre de l'accroissement dans les veines, la tumeur s'est étendue par sa propre masse. Dans le lobe droit du foie, on trouve une volumineuse masse et d'autres plus petites. Il est impossible de dire si la grosse masse dérive de tumeurs développées dans les veines et par est secondaire, ou au contraire si elle est primitive. Les

grosses tumeurs sont parcourues par des bandes de tissu épais qui limitent des lobules de la grosseur d'un petit pois à celle d'une tête d'épingle, et ces nodules sont eux-mêmes subdivisés par des bandes visibles à l'œil nu. Dans ces lobules cloisonnés partiellement par des septa plus ou moins étendus, on voit de grandes cellules, polymorphes, disposées irrégulièrement en groupes ou nodules séparés par des vaisseaux sanguins qui sont revêtus de leur endothélium. On voit là ces capillaires atypiques en nombre plus grand que dans les petits foyers. Ici dans un très grand nombre de noyaux, on voit une nécrose centrale, sans qu'il y ait de division par des bandes conjonctives : la plupart des cellules du centre sont mortes ; ce sont en somme des amas sans noyaux. mélangés à d'autres cellules à petits noyaux homogènes, et l'ensemble est entouré de plusieurs couches d'éléments atypiques.

« *Les cellules*.— Les cellules qui constituent les néoformations ne sont que des cellules hépatiques métamorphosées. Là où il n'y a pas de néoformation, on trouve les cellules hépatiques normales quant à leur grandeur et quant à leur disposition. Ce n'est que très rarement qu'on trouve l'hypertrophie massive si commune dans la cirrhose. Le protoplasma des cellules est finement granuleux et a la couleur brune grisâtre des cellules hépatiques ordinaires ; en même temps on trouve à l'intérieur un petit noyau de pigment. Avec lc carmin boraté, il se colore en rose clair, en rouge par l'éosinc, tout comme dans les coupes de foie normal. Les cellules contiennent un ou deux noyaux de proportion normale, et ces noyaux présentent un fin réseau de chromatine (cela aussi bien après fixation à l'alcool qu'après fixation du liquide de Flemming) et un fin nucléole sur lequel nous reviendrons tout à l'heure. On ne trouve dans ces cellules ni gouttelettes de graisse ni autres indices de dégénérescence. Ce n'est qu'en quelques très rares endroits qu'on trouve quelques cellules hépatiques fortement atrophiées entre les capillaires distendus ; il s'agit manifestement ici de troubles circulatoires et de leurs conséquences. Les contours des cellules sont parfois très accentués, mais parfois aussi très difficiles à reconnaître.

« En comparant les cellules de la néoformation avec les cellules hépatiques on trouve que le protoplasma des premières est un peu plus grossièrement granuleux, et que la couleur spécifique des cellules hépatiques a disparu. Ce protoplasma est devenu incolore et le pigment a disparu. Il prend un peu mieux le carmin que la cellule hépatique normale et cependant la différence n'est pas grande et n'est surtout apparente que dans les cellules de la périphérie des groupes. Avec l'hématoxyline-éosine, le protoplasma se colore comme celui des cellules normales, mais parfois il prend une coloration plus foncée.

Les cellules de la néoplasie sont très polymorphes, mais toutes plus grandes que des cellules normales. On trouve des éléments vraiment gigantesques où la cellule géante est composée, cela va sans dire, de beaucoup d'autres cellules. Le protoplasma des cellules très aggrandies, à l'opposé de celui des cellules hépatiques normales, a une grande tendance à la dégénérescence. Déjà dans les points où l'on saisit l'origine des transformations cellulaires, on trouve des vacuoles de différentes dimensions, qui ne se colorent pas en noir par l'acide osmique et qui par conséquent ne sont pas constituées par de la graisse. Ces vacuoles ont plutôt l'air de gouttelettes liquides, comme si les cellules étaient hydropiques. Il est vrai que l'on ne trouve pas partout cette vacuolisation cellulaire.

Outre ces caractères, il faut remarquer aussi la différence qui sépare les éléments typiques et atypiques à l'égard des noyaux. Dans les cellules hépatiques non transformées, ils sont constitués comme à l'ordinaire, un peu variables dans leur grandeur, ronds ou ovales, ils ont une membrane nette, peu de chromatine, ainsi qu'un très petit, mais très net nucléole. Ces cellules ne montrent pas de microbes.

« En se rapprochant d'une formation intralobulaire, on remarque çà et là que le noyau d'une cellule hépatique d'une apparence normale est un peu plus grand que les autres, et que surtout quelques corpuscules nucléaires apparaissent plus nettement. Plus on se rapproche de la néoformation, plus le phénomène devient net. Il ne se passe pas toujours avec une régularité croissante aussi remarquable ;

mais, on peut dire qu'à proximité des néoformations, les noyaux des cellules hépatiques sont considérablement aggrandis et possèdent de plus volumineux nucléoles, puis que les transformations des noyaux, fait très intéressant, précèdent celles du protoplasma.

« En pleine néoformation, l'aspect du noyau est très variable. Il faut d'abord remarquer que des nucléoles anormalement volumineux se trouvent dans presque toutes les cellules. Le noyau lui-même perd cependant sa forme ronde, il devient ovale, bilobé, ou d'une forme tout à fait irrégulière et varie beaucoup quant à la grandeur. Aussi la place qu'il occupe dans la cellule n'est pas toujours la même. Tantôt il occupe le centre de la cellule, tantôt il est en bordure, refoulé dans un coin, sans que l'on puisse trouver dans le protoplasma une cause à ce déplacement excentrique. Puis apparaissent deux ou plusieurs noyaux tantôt égaux, tantôt d'une grandenr variable, de sorte que le polymorphisme des noyaux dépasse celui des cellules. Dans certaines parties de la néoformation, on trouve même, comme c'est indiqué plus haut, des cellules vraiment géantes avec plusieurs (20 et plus) noyaux. Cependant je suis disposé à admettre que ci-dessus se montrent aussi des complexes de cellules confluées. Çà et là, on trouve de belles divisions mitosiques.

« J'ai trouvé des *aster* très grands avec des fuseaux achromatiques, et aussi des cellules dans lesquelles se montraient nettement quelques rubans de chromatine qui rappelaient les mitoses atypiques de Hansemann. Les mitoses se trouvent en nombre peu considérable et exclusivement dans les parties transformées. Elles font défaut complètement dans les cellules hépatiques non transformées, et, aussi dans les zones où se fait le début de la métamorphose.

« Je dois faire remarquer aussi que dans le tissu néoplasique, les nucléoles se colorent en rouge très vif par le carbolfuchsine.

« Quand on colore une coupe avec soin par l'hématoxyline, de sorte que le réticulum de chromatine et la membrane du noyau soient d'un bleu clair, les nucléoles restent incolores. Si l'on traite alors la préparation par le carbolfuchsine et

qu'on lave ensuite à l'alcool, les nucléoles se colorent en rouge grenat, et le protoplasma en rouge gris. On voit alors que les noyaux sont de grande taille avec un grand nucléole rouge, et que la membrane du noyau est festonnée en rosette. Ces festons peuvent être plus ou moins nombreux. Puis on aperçoit des noyaux avec des étranglements nets, mais où chaque partie étranglée contient un nucléole. Enfin on voit des amas de très petits noyaux, avec petits nucléoles provenant sans doute de la fragmentation d'un noyau primitif.

«... Ces particularités nucléaires s'observent en n'importe quel point du tissu néoformé, aussi bien dans les nodules intralobulaires que dans les grosses masses, ou que dans les amas intraveineux.

«... Le protoplasma des cellules dans les parties adénomateuses est plus grossièrement granuleux que celui des cellules hépatiques normales.

«... Sur le stroma de la néoformation on peut répéter ce qui a déjà été dit. Il ne consiste que dans l'endothélium qui limite les vaisseaux. La néoformation conserve le type du lobube hépatique avec les capillaires qui lui sont incorporés. On ne trouve un peu de tissu conjonctif que dans les points où se manifeste un processus de dégénérescence.

« En résumant cette longue description, nous dirons qu'il s'agit d'une néoplasie primitive du parenchyme hépatique...

« .. Il s'agit d'une néoformation qui se développe par places innombrables dans le foie par un processus direct de transformation des cellules hépatiques, devenant atypiques. Cette néoformation végète dans les veines sans altérer leur paroi et constitue la grosse tumeur... La néoformation consiste seulement en cellules atypiques et en cellules dérivées de celles-ci, elle consiste aussi en parois endothéliales des vaisseaux sanguins.

« L'étude de la néoplasie nous conduit donc à la dénomination d'adéno-carcinome développé dans un foie fortement cirrhotique. »

OBSERVATION V

Hans Hoppeler. — *Ueber einen Fall von adenoma hepatis Inaugural Dissertation.* — Zürich, 1903.

L'histoire de la maladie, les observations macroscopiques et microscopiques ont été communiquées à l'auteur par le professeur Ernst.

Histoire de la maladie. — Homme, cinquante-neuf ans, aubergiste. Depuis six mois ressent après les repas une pesanteur épigastrique qui disparaît rapidement. Examiné une première fois, le 15 mai, on fait en premier le diagnostic de cancer de l'estomac et du foie. Il entre dans le service, dans les cinq dernières semaines de sa maladie. La sensation de pesanteur a encore augmenté et le malade se plaint qu'elle soit constante, même en dehors des repas. Il a maigri de 5 kilos en six mois. La pression de la tumeur est douloureuse. L'appétit et le sommeil sont bons. Il mange de tout sans vomir et sans crampes d'estomac. En somme, la sensation de pesanteur attire seule l'attention du malade. L'homme est fort et ne paraît pas cachectique. Cœur et poumons normaux. A la palpation de l'abdomen, on trouve une tumeur à surface lisse, de consistance dure, se déplaçant dans les fortes respirations. La matité s'étend vers le foie et vers la rate. La tumeur est très dure, arrondie et s'étend presque jusqu'à l'ombilic. En effet à l'autopsie on la voit partir du lobe gauche du foie qui est très augmenté de volume. Le lobe droit confine à droite avec le rebord costal et se sépare à angle aigu de la tumeur. Le foie apparaît mobile avec la respiration, mais n'est pas aussi dur que la tumeur. La rate est notablement augmentée de volume.

Pas de syphilis. Pas d'albumine. Urines de 1.500 à 1.000 grammes.

Pouls 52-60. La température est très basse, 35°7-35°8. Au maximum 36°6 et cela une seule fois.

Poids 57 kgr. 750.

Diagnostic à la sortie le 22 mai. Tumeur de l'abdomen venant sans doute du foie. Echinococcose ?

8 septembre 1902. — Il rentre à nouveau à la clinique. L'aspect du malade a bien changé. Il est très amaigri et a l'air souffrant. L'abdomen est gonflé, la paroi abdominale fortement tendue. L'ascite est probable. Pas d'œdème des jambes. La tumeur est devenue un peu plus grosse. La douleur, la pesanteur de l'estomac sont telles que la moindre alimentation provoque d'intolérables douleurs, en sorte que malgré son appétit, le malade se sent condamné à l'inanition. Le malade a des suffocations, il ne peut rester étendu sur son lit.

La peau et les sclérotiques sont légèrement mais certainement un peu ictériques.

Température 36°2-36°4. Pouls 88-100.

Dans les derniers jours, l'ictère augmente légèrement et il se produit de l'œdème des jambes.

La cachexie fait de rapides progrès, et environ six mois après l'apparition des premiers symptômes le malade succombe rapidement.

Autopsie. — L'abdomen très ballonné contient environ 5 litres de liquide d'ascite tout à fait jaune clair.

Léger œdème malléolaire. Musculature fortement amaigrie. Peu de pannicule adipeux.

Pas d'altération de l'intestin : Le péritoine est tout à fait libre, sans métastase, pas d'adhérences.

Le foie est très gros, dur, bosselé. Le lobe gauche est très gros et dur : à sa surface, de nombreux noyaux de la grosseur d'une lentille à celui d'une noix. Au bord inférieur du lobe gauche, sur la face postérieure, une grosse caverne, comme le poing, remplie de bouillie sanguinolente, qui se laisse facilement enlever. La paroi de cette caverne est lisse et assez épaisse. Le lobe droit est aussi augmenté de volume et montre les mêmes proéminences en aussi grand nombre. En dehors de cela rien d'extraordinaire. Vésicule biliaire intacte.

A la coupe du foie, on voit dans le lobe gauche une masse de nodules gris rouge de grosseur variant de celle d'une noix à celle d'un œuf et parfois seulement d'une amande,

noyaux qni ne rappellent pas du tout le carcinome. Leur répartition est tout à fait irrégulière, leur consistance est parfois nécrotique, gélatineuse ; on peut séparer certains de telle manière qu'il reste une sorte de paroi du kyste. Au milieu de ces noyaux, le tissu hépatique n'est pas distinct, les acini ne sont pas reconnaissables, surtout dans le lobe gauche, le tissu conjonctif est multiplié et forme des bandes rouge grisâtre.

Le pancréas est dur. La rate très augmentée de volume est un peu dure : les follicules et les travées sont claires.

Le poumon, le cœur ne présentent pas de particularités.

L'estomac, l'intestin, la prostate, la vessie sont sans altérations.

La coupe du foie montre l'aspect suivant. La ressemblance avec une coupe de foie normal est disparue, même à un examen attentif on ne trouve aucun endroit qui se rapproche de la structure ordinaire du foie normal. Toute la région est divisée en champs colorés diversement, de façon à ressembler à une mosaïque. Ces noyaux présentent des tailles variées (d'une tête d'épingle à une grosse cerise), il y en a surtout de petites et de moyennes. On voit autour de chaque noyau une très apparente membrane conjonctive. Dans quelques points, ces noyaux se divisent en trois à cinq plus petits dont chacun a sa membrane propre mais plus fine. Les éléments sont tassés les uns contre les autres et malgré la diversité de forme qui résulte de ce tassement, on voit que les nodules ont surtout la forme ronde et ont tendance à se développer en cercles réguliers. A l'égard de la densité du parenchyme des nodules, il faut distinguer deux types : dans l'une la coupe apparaît compacte comme du cartilage, dans l'autre on voit un aspect caverneux, soit avec beaucoup de grands et fins vaisseaux coupés, soit plus réguliers comme une section passant au travers d'une tête de chou. Il y a des formes intermédiaires entre ces deux types. A l'égard de la couleur, il y a des noyaux blancs et verdâtres qui sont en égal nombre. Très rarement les deux colorations sont mélangées. Les intervalles entre les nodules sont insignifiants et remplis de tissu conjonctif rougeâtre qui se prolonge dans les nouu-

res. Il faut remarquer aussi la facilité avec laquelle on peut énucléer certaines des masses.

A l'examen microscopique, on voit comme à l'examen macroscopique des noyaux parenchymateux de grosseurs différentes inclus dans les mailles conjonctives. En ce qui concerne le tissu conjonctif, les travées sont différentes, parfois étroites, parfois très larges, parfois par places donnant des nœuds aux points de conjonction des travées. Çà et là, on voit une large travée fournir de plus petits prolongements qui se perdent dans le parenchyme d'un nodule... Les travées se montrent en parties ondulantes, filamenteuses, et présentent la structure du tissu conjonctif adulte au repos. En bien des points cependant, on retrouve le dessin d'une prolifération de tissu active, avec des noyaux plus nombreux, plus volumineux, plus riches en chromatine. On voit aussi parfois, un assez grand nombre de cellules rondes ayant le caractère de lymphocytes. Un abondant bourgeonnement de néo-capillaires biliaires complète le tableau de la cirrhose. Il faut remarquer aussi que dans les larges travées conjonctives on voit des fentes assez nombreuses. Je n'ai pu différencier s'il s'agissait de vaisseaux sanguins ou lymphatiques.

Arrivons maintenant aux nodules que j'ai décrits inclus dans les mailles du tissu conjonctif. Je dois tout d'abord dire qu'ils sont de grosseurs très différentes, de forme surtout rondes. En ce qui concerne leur structure, nous avons divers aspects, et, si bien que nous cherchions, nous ne trouvons nulle part le tissu normal du foie. Les cellules hépatiques ne forment que des travées de un à deux rangs de cellules, dont l'ordination radiée vers le vaisseau central a disparu. On ne peut plus reconnaître une disposition lobulaire; assez souvent ces travées montrent des emmêlements et des courbures rappelant les circonvolutions cérébrales. Les cellules polyédriques ou arrondies sont semblables aux cellules normales, par leur noyau gros et rond avec un gros nucléole. Souvent dans ces cellules, il y a des figures de mitose. Leur taille est celle de cellules normales parfois plus petites. Les contours de cellules isolées sont effacés et on a, à la place des travées des cellules du foie, des nappes cellulaires de

cinq à six éléments, sans limites entre les cellules. Le nombre des cellules confluentes ne se reconnaît que par le nombre des gros noyaux qui sont bien conservés. Les cordons isolés sont séparés par de minces bandes conjonctives dans lesquelles on peut voir de tendres capillaires, ainsi que des cellules de Küpfer très grosses et très évidentes. Nous avons épuisé la description des noyaux isolés, quelques-uns pourtant ont des conditions différentes et un peu plus complexes. Ils n'ont pas de signes de dégénérescence. Tout comme dans le tissu conjonctif, on trouve plusieurs infiltrations de cellules rondes en groupes allongés ou dispersés. En peu de places, on trouve dans le parenchyme des hémorragies, de délimitation irrégulière. La coloration au Sudan ne montre que peu de cellules chargées de graisse dans les gros nodules, Pour la distribution de celle-ci dans ces endroits, les conditions de nutrition ont un rôle manifeste, car, tandis que quelques nodules montrent par le Sudan à peine quelques gouttelettes brun rouge, on trouve en d'autres des zones étendues de dégénérescence graisseuse. A cause de cela, on ne peut pas reconnaître de systématisation à cette dégénérescence dans les nodules. La facile dislocation du parenchyme peut aussi être facilement saisi au microscope, car, en maints endroits, la masse glandulaire est séparée de son enveloppe de tissu conjonctif, ou bien même, dans les plus grands nodules a été détachée et enlevée en certains points. Si nous considérons maintenant l'origine du bourgeonnement, la trace des cellules et leur ordination en lobules encore visibles en plusieurs points, établit l'origine hépatique de ces cellules, malheureusement, je n'ai pu étudier nulle part le passage du foie normal au tissu adénomateux, car tous les morceaux dont je disposais étaient déjà tous adénomateux. Cependant, je crois, par mes recherches directes, pouvoir arriver aux conclusions suivantes : Dans le foie primitivement cirrhotique, certains lobules ont commencé par compensation à bourgeonner, les travées hépatiques se sont développées de plus en plus en longueur et par suite de manque de place ont été forcées à prendre une disposition sinueuse. Pour la plupart, les cellules se sont orientées vers le vaisseau central. Bref, il s'est constitué un changement des lobules hépatiques en tubes adénomateux et en cordons.

Le bourgeonnement atteignit peu à peu tout l'organe en sorte que maintenant nous avons des stades très différents, et très différenciés du processus. Comme ce changement de parenchyme est apparu au milieu d'un réseau trabéculaire déjà entamé par la cirrhose, le bourgeonnement a dû prendre des formes nodulaires. L'énergie de croissance du nouveau tissu glandulaire est très grande, car çà et là, on rencontre des parois de séparation conjonctives brisées par la force des cordons et des canaux qui pressent, et d'autre part il se produit une pression des vaisseaux, et par suite surviennent la dégénérescence graisseuse et la nécrose. Le processus nécrobiotique a trouvé son issue dans la dégénérescence vacuolaire. La faculté sécrétoire a été conservée à un haut degré au néo-tissu adénomateux. En réalité, dans des noyaux soumis à une grande compression, et où les cellules souffraient de ce fait, il y eut régression de cette faculté et seulement en peu d'endroits, on trouve dans les petites lumières des tubes adénomateux, un liquide visqueux et coloré par la bile, ou bien encore des cellules colorées elles-mêmes par le pigment brun. Les cellules épithéliales de bordure qui se sont formées n'ont à souffrir d'aucune façon de la compression et produisent aussi activement de la bile colorée. C'est de là que vient l'aspect macroscopique des nodules, riches en cellules et colorés en vert. L'arrivée de la bile à l'intestin n'était pas amoindrie car l'histoire de la maladie ne relate qu'un très faible ictère. Les tumeurs n'ont en aucun point pénétré dans les vaisseaux et n'ont donné aucune métastase.

Notre cas nous paraît appartenir au troisième groupe de M. Simmonds (Adénomes multiples. Tumeurs de structure glandulaire qui se développent aux dépens des cellules du foie et qui sont en relation étiologique étroite avec la cirrhose).

... Il s'agit donc d'un bourgeonnement glandulaire dans un foie cirrhotique et d'après M. Börst on peut envisager deux possibilités : ou bien il s'agit d'adénomes primitifs avec cirrhose par hasard concomitante, ou bien les néo-formations sont une poussée hyperplasique compensatrice dont la cirrhose est la condition étiologique. Je tiens cette seconde façon de voir pour très vraisemblable. Mais, à cause de la

différence de structure d'avec celle du tissu hépatique, à cause de la marche, je n'hésite pas à changer le nom d'adénome contre celui d'hyperplasie multinodulaire, car il faut bien séparer par un nom nouveau ce cas des autres. Ce nom n'a qu'une valeur provisoire, car tout n'est pas encore dit sur la question.

Deuxième Partie

CARACTÈRES CLINIQUES ET ANATOMIQUES DE L'HÉPATOME

Nous allons maintenant nous efforcer de dégager des cinq observations qui servent de base à notre travail, l'ensemble des caractères cliniques et anatomiques de l'affection qui nous occupe.

L'observation de Siegenbeck van Heukelom est uniquement anatomique, l'auteur déclare n'avoir eu aucun renseignement touchant l'histoire clinique et les antécédents de son malade dont il indique seulement l'âge (soixante ans).

Caractères cliniques. — Les malades, objets des observations ci jointes, ont toujours été des hommes, dont l'âge moyen était de cinquante-six ans, (quarante-cinq ans le plus jeune, soixante-trois ans le plus âgé). Dans leurs antécédents, on relevait une fois le paludisme, une fois la dysenterie, deux fois l'alcoolisme chronique, par conséquent tous furent exposés à des infections ou à des intoxications susceptibles d'entraîner des altérations hépatiques chroniques.

Le début de l'affection s'est toujours fait insidieusement, par de la fatigue, de la diminution des forces, de la perte de l'appétit, parfois du ballonnement du ventre, ou de l'œdème malléolaire passager.

La période d'état s'est caractérisée par des troubles fonctionnels et généraux résultant de l'exagération progressive des manifestations précédentes : amaigrissement considérable, perte complète des forces, ballonnement du ventre,

lenteur des digestions, dégoût pour les aliments solides, pesanteur épigastrique après les repas, quelquefois douleurs spontanées assez vives dans la région de l'hypochondre droit, diminution de la quantité des urines. La température des malades est restée soit normale, comme dans notre cas, soit légèrement inférieure au degré thermique habituel ainsi pour le malade de Hoppeler.

Dans les quatre cas, de l'ascite s'est produite au bout de deux à cinq mois de maladie, elle s'accompagnait de dilatation du réseau veineux abdominal. Deux fois elle fut d'abondance moyenne, 5 à 8 litres, deux fois elle a été considérable, nécessitant des ponctions évacuatrices répétées. Le plus souvent l'ascite est de couleur jaune pâle, celle de notre malade, séreuse au début, devint à la fin franchement hémorragique.

L'existence d'un subictère léger, appréciable seulement au niveau des muqueuses est indiquée trois fois. Personne ne parle de décoloration des matières, ni d'une forte surcoloration des urines. Constamment le teint des malades fut modifié, ayant la couleur terreuse de l'ictère métapigmentaire, chez notre malade, la peau était d'un brun bistré particulièrement intense.

Le foie, augmenté de volume, déborde plus ou moins les fausses côtes, sa palpation, légèrement douloureuse, fait sentir des nodosités, qui criblent sa surface, et dont le volume moyen est celui d'une noisette. La rate est soit normale, soit légèrement augmentée de volume ; chez notre malade, la surface de matité était à peu près celle de la paume de la main.

Pendant un certain temps, trois à six mois environ, l'état général des malades n'est altéré qu'à la façon de celui des malades atteints d'hépatite scléreuse alcoolique ordinaire. Mais alors, la physionomie clinique se transforme assez rapidement, la faiblesse, l'abattement augmentent, et le sujet très amaigri, ne se nourrissant plus d'ailleurs que très insuffisamment tombe dans une sorte de

cachexie, avec perte absolue des forces, fonte musculaire considérable, torpeur intellectuelle, et il succombe dans le coma avec hypothermie. Notre malade présenta en outre, dans le dernier mois, des hémorragies intestinales profuses, et une éruption purpurique.

La moyenne de la durée totale de la maladie a été pour les quatre cas de sept à huit mois.

Les observations de Kelseh et de Siegenbeck ne relatent pas quels diagnostics furent portés du vivant des malades. Dans le cas de Hoppeler, on hésita entre cancer de l'estomac avec propagation hépatique, et échinococcose hépato-péritonéale. Dans celui de Sabourin, le malade fut observé par Maurice Raynaud, qui le considéra au début comme atteint de cirrhose hépatique, et pensa plus tard qu'il s'agissait d'un cancer de l'estomac avec localisation hépatique secondaire. Pour notre part, nous portâmes d'abord le diagnostic de cirrhose alcoolique avec ascite, puis, l'atteinte très grave de l'état général, la constatation d'un foie volumineux et noueux, l'ascite hémorragique et les hémorragies intestinales nous firent envisager la possibilité d'un néoplasme intestinal secondairement propagé au foie.

L'exposé rapide des symptômes et de la marche de l'affection permet, pensons-nous, de concevoir aisément que le diagnostic clinique porté par le même observateur sur le même malade, puisse différer suivant les moments où on l'observe, le syndrome général étant tellement différent suivant qu'on l'envisage au début ou à la fin de l'affection. Au début, l'aspect clinique est celui de la cirrhose de Laënnec, et rien n'est d'ailleurs plus légitime qu'un tel diagnostic, puisque, comme nous le verrons, il existe en effet, dans tous ces cas, d'importantes lésions cirrhotiques.

Plus tard, la dénutrition générale, dont le degré et la rapidité sont tels, qu'elle donne l'impression d'être, non seulement conditionnée par l'insuffisance hépatique, mais aussi d'être liée au syndrome de cachexie néoplasique,

l'augmentation du volume du foie qui est en outre criblé de bosselures, l'intensité des troubles gastro-intestinaux, font admettre la probabilité d'un néoplasme digestif secondairement propagé au foie.

Ces légitimes variations de diagnostic qui se produisirent dans les cas de Sabourin, d'Hoppeler, dans le nôtre, sont d'un grand intérêt. Comme le disent très justement Hanot et Gilbert elles peuvent éveiller dans l'esprit du clinicien la possibilité d'un processus de néoplasie hépatique surajouté à celui de la cirrhose.

Caractères anatomiques. — Nous n'avons pour but ici que de grouper d'une façon rapide les caractères essentiels de la lésion qui nous intéresse. Nous n'insisterons un peu plus particulièrement que sur certains points dont l'importance nous paraît capitale (vaisseaux propres de la néoformation et envahissement par la néoformation du système veineux hépatique).

Pour l'étude analytique des lésions, nous renvoyons aux observations ci-jointes, qui expriment en outre les particularités de détails de chacune des pièces.

Dans les 5 observations que nous relatons, le foie a toujours été trouvé augmenté de volume ; énorme, dans le cas de Sabourin, gros, dans celui de Siegenbeck, très gros dans celui d'Hoppeler, il pesait 2085 grammes dans l'observation de Kelsch et Kiener, 3150 grammes dans la nôtre. Libre d'adhérences avec les organes voisins, il est déformé par des bosselures qui criblent sa surface. La consistance de l'organe est ferme et élastique, il résiste sous le couteau du fait de la cirrhose concomitante. Il faut retenir la constance de celle-ci dans tous les cas, car un lien pathogénique étroit doit exister entre cette inflammation chronique et le processus tumoral. Les sections pratiquées montrent que le tissu hépatique ne forme qu'une faible portion de la masse proprement dite de l'organe. Les coupes montrent des nodules arrondis dont les dimensions sont en moyenne celles d'une noisette, les plus petits ayant

la taille d'une lentille, les plus volumineux acquérant celle d'une mandarine.

Ces nodules dont le nombre est considérable tranchent par leur couleur blanc jaunâtre, parfois légèrement verte, sur le fond jaune rosé du parenchyme primitif. Quelques-uns ont un piqueté hémorragique central, certains même ont subi un ramollissement presque complet avec infiltration sanguine diffuse.

La consistance des petits nodules est assez ferme, les plus volumineux sont mous, friables, faciles à dilacérer par la pression, ou en promenant le dos d'un scalpel sur la surface de la coupe. Un fait capital que révèle l'examen macroscopique est que les branches veineuses porto-sus-hépatiques sont remplies d'une masse grisâtre, parfaitement semblable aux nodules intra-parenchymateux, masse qui remplit exactement les vaisseaux, et se poursuit dans leurs ramifications les plus ténues. D'autre part, fait capital à retenir encore, ces bourgeons intravasculaires n'adhèrent aucunement à la surface interne du vaisseau embolisé, dont les parois ne présentent traces ni macroscopiquement, ni microscopiquement, d'infiltration et de pénétration par le tissu néoformé. Notre observation personnelle, celles de Hoppeler, de Sabourin, de Siegenbeck montrent toutes une telle disposition. Celle de Kelsch et Kiener semblerait faire exception à la règle, puisque les auteurs ne parlent pas d'envahissement veineux, mais Sabourin qui a pu voir leurs pièces, déclare dans son travail sur l'adénome du foie, que les veines étaient envahies.

La pénétration vasculaire peut s'étendre jusqu'au hile du foie ; dans le cas de Siegenbeck, les grosses veines sus-hépatiques contenaient de tels bourgeons, qui se prolongeaient même jusque dans la veine cave.

Les voies biliaires, l'artère hépatique, ont toujours été trouvées indemnes. Les autres organes des sujets ne présentent aucune particularité importante. Dans aucun de ces 5 cas on ne signalait de métastases secondaires.

A l'examen microscopique, en dehors des lésions de cirrhose annulaire typique, on voit des nodules, inclus dans des anneaux scléreux où ils se sont substitués au parenchyme hépatique, ou, encore, on les trouve disposés dans la lumière de nombreuses veines. Par places, on en voit qui sont au début de leur formation, et les détails de celles-ci, tels que les donnent Siegenbeck,Hoppeler, Sabourin, Kelsch et Keiner, sont semblables à ce que nous-même avons rencontré. Dans une portion du foie primitif atteint de cirrhose, on voit des travées normales, ou hypertrophiées comme dans notre cas, présenter soudain une ou plusieurs cellules remarquables, par leur taille trois ou quatre fois plus considérable que celle d'une cellule hépatique ordinaire, et par leur volumineux noyau opaque. Ces grosses cellules en se divisant forment des masses plasmodiales, c'est-à-dire des plaques protoplasmiques contenant plusieurs noyaux communs. Entre ces plaques plasmodiales circulent les éléments du sang et la figure est semblable à celle d'un foie fœtal. A un stade plus avancé, les plaques plasmodiales se segmentent, chaque noyau acquiert une portion du protoplasma, l'on a alors des plaques cellulaires de formes très variées, en placards, en travées, formées de cellules irrégulièrement polyédriques.

Dans quelques-uns de ces amas, on trouve parfois une sorte de lumière centrale autour de laquelle les cellules se disposent en couronne assez régulière. Cet aspect tubuleux nous paraît être dû à ce que les cellules élaborant un produit de sécrétion, celui-ci s'accumule entre elles et crée une lumière dans l'amas cellulaire. Dans notre cas, ces lumières étaient en très petit nombre. les cellules en effet ne montraient pas d'activité secrétoire notable, dans celui de Kelsch et Kiener, elles élaboraient encore du pigment biliaire et c'étaient des grains de celui-ci qui occupait l'espace libre. Les cordons cellulaires pleins sont un type plus commun que les cordons creux dont nous venons de nous occuper ; quand ces cordons sont deve-

nus de grande taille, quand ils distendent l'alvéole fibreuse qui les limite, ils se trouvent dans des conditions de nutrition défectueuse, et au niveau de leur centre, on voit les cellules présenter la dégénérescence vasculaire, puis un ramollissement et une désagrégation des éléments qui se transforment en une substance amorphe et finement grenue (obs. Kelsch et Kiener, Hoppeler, Siegenbeck et obs. personnelle).

Les cordons cellulaires sont limités, tout comme les plaques plasmodiales originelles, par une bordure de cellules plates semblables à celle d'une endothélium vasculaire. Entre eux, circulent les éléments du sang, dans de larges espaces que l'on ne saurait désigner du nom de capillaires en raison de leur largeur excessive. Dans notre observation personnelle, on trouvera une description de ces canaux, avec interprétation particulière de l'origine des cellules du type endothélial qui les bordent. Disons ici seulement que leur aspect et leur constitution répondent bien à ce que S. Minot (1) désigne sous le nom de sinusoïdes.

Les nodules inclus dans l'intérieur des veines ont même structure que ceux développés dans le parenchyme. Sigenbeck, Hoppeler, pas plus que nous-même, n'ont pas observé d'infiltration ni de rupture de la paroi des vaisseaux. Sabourin dit que « généralement ces bouchons ne semblent pas contracter d'adhérences avec les parois des vaisseaux

1. S. Minot a attiré l'attention sur ce fait que, chez tous les vertébrés, il y a deux types de vaisseaux interposés entre les artères et les veines. Un premier type est celui des capillaires dont la structure et les dimensions sont bien connues. Un second type est constitué par les sinusoïdes. Un sinusoïde est comme un capillaire formé uniquement par une paroi endothéliale ou endothélioïde, mais il a comme caractères propres d'avoir une largeur relativement considérable, son endothélium est étroitement accolé aux cellules de l'organe dans lequel il se développe. Sa paroi épouse étroitement les contours du parenchyme adjacent, tandis qu'un capillaire conserve sa forme propre. Enfin un sinusoïde n'admet entre lui et le tissu voisin que peu ou pas de tissu conjonctif.

qui les contiennent. Mais, sur certaines sections cette limite tranchée entre le bloc épithélial et la tunique interne du vaisseau n'existe plus, et cette dernière est manifestement altérée. Sur une partie de son contour, l'endothélium a disparu et à ce niveau la paroi est infiltrée d'éléments nouveaux ». Cela paraîtrait donc en désaccord avec l'intégrité que nous venons d'annoncer, mais aussitôt Sabourin ajoute : « Il y a là un processus inflammatoire caractérisé par la présence d'une infiltration leucocytique qui s'étend souvent assez loin des tuniques externes de la veine. » Nous ne croyons pas que l'on puisse considérer une telle lésion comme semblable à celle de l'infiltration cancéreuse des parois d'un vaisseau. Sur le point qui nous occupe Siegenbeck van Henkelom dit : «... Je ne puis dire exactement comment se fait cet envahissement vasculaire. Ce qu'il y a de plus vraisemblable c'est qu'il envahit du lobule vers les petites branches de la veine porte, nulle part on ne voit d'infiltration de la veine, ni de perforation comme dans le carcinome. » Pas plus que les auteurs précités nous n'avons pu saisir le point où se faisait la pénétration vasculaire, mais nous acceptons volontiers l'hypothèse de Siegenbeck qui la place dans les portions les plus ténues du réseau veineux. Un envahissement aussi considérable des vaisseaux fait comprendre combien les phénomènes dégénératifs doivent être importants dans le tissu néoformé, car, l'irrigation sanguine de celui-ci doit être considérablement troublée. Dans les cinq observations, les dégénérescences cellulaires des masses néofomées se trouvent signalées. Exceptionnellement, il s'est agi de dégénérescence graisseuse ; le plus souvent, on a trouvé la dégénérescence vacuolaire et la nécrose cellulaire simple.

L'on peut maintenant se demander si la néoformation fut à foyers originels multiloculaires, ou, si un foyer unique devint la source des autres nodules. A ce propos Siegenbeck dit : « Il est possible que la néoformation puisse

s'étendre des plus gros vaisseaux vers ceux de plus petit calibre, mais, en tous cas, il est certain qu'un tel mode de propagation n'est pas la règle. » Nous partageons volontiers son opinion.

L'aspect macroscopique du foie que nous avons observé invitait déjà à penser, en montrant des nodules sensiblement de même âge dans tous les points de la masse de l'organe, que le processus avait eu de multiples foyers d'origine.

A l'aspect des coupes du foie, il ne vient pas plus à la pensée que ces noyaux innombrables dérivaient d'un foyer unique, qu'en face d'un utérus criblé de fibromes, on n'arrive à concevoir que les diverses masses fibreuses dérivent du bourgeonnement et de la colonisation d'un noyau fibromateux primitif.

L'étude de préparations provenant de fragments recueillis en des points très divers du foie nous a confirmé dans cette opinion, car l'on pouvait saisir sur plusieurs d'entre elles, les figures montrant la transformation du tissu hépatique primitif en tissu atypique, figures dont nous avons indiqué les aspects dans notre observation anatomique.

En résumé : La lésion qui nous occupe se développe chez des sujets atteints de cirrhose hépatique. Elle consiste dans le développement d'un nombre considérable de nodules qui trouvent leur point de départ dans les cellules hépatiques elles-mêmes. Ils offrent l'aspect du parenchyme fœtal, et sont formés de placards et de travées cellulaires, dont la surface limitée par une couche endothélioïde, est baignée par le sang qui circule dans de larges espaces méritant mieux le nom de sinusoïdes que celui de capillaires (1).

Ces nodules se retrouvent en grande abondance dans les veines qu'ils oblitèrent sans toutefois altérer leur paroi. Le point de pénétration dans le système vasculaire est vrai-

1. Dans la série animale, le parenchyme hépatique des Cyclostomes (lamproie), est le parfait homologue de la tumeur qui nous occupe.

semblablement au niveau des plus fines ramifications veineuses. La lésion ne paraît pas avoir un foyer original unique, il semble plutôt qu'elle soit multiloculaire.

Dans aucune des cinq observations que nous citons ici, on ne trouve signalé le fait de foyers métastatiques secondaires.

Troisième Partie

DÉFINITION DE L'HÉPATOME
SA PLACE DANS LA NOSOLOGIE
CONCLUSIONS

En présence d'une telle tumeur, quelques interprétations touchant sa nature exacte peuvent en être données, et par suite, quelle dénomination lui convient ?

Voyons d'abord quelles désignations interprétatives furent attribuées aux pièces anatomiques que nous rapportons ici, par les auteurs mêmes qui les étudièrent.

Kelsch et Kiener dénomment la lésion : « adénome du foie » ; Sabourin étiquette son cas de semblable manière. Siegenbeck van Henkelom intitule le sien « adéno-carcinome du foie avec cirrhose ».

Hoppeler, dont la thèse a pour titre *Ueber ein Fall von adenoma Hepatis*, termine son travail en disant qu'il conviendrait de changer le nom d'adénome contre celui d' « hyperplasie multinodulaire ».

Ces cas sont identiques et voilà pourtant que des dénominations bien disparates et des interprétations bien diverses leur sont données.

Quelles sont donc les causes de cette regrettable confusion d'interprétation et de dénomination ?

Au premier abord, on pourrait penser que c'est par suite d'un simple défaut d'entente terminologique, que le sens attaché à chacun des termes, hyperplasie, adénome, adéno-cancer, varie suivant chaque auteur qui en fait usage. Les efforts pour tâcher de sortir de cette obscurité

n'ont pourtant pas manqué, et malgré tout, n'ont pas abouti.

Ces termes appliqués à la désignation de la tumeur qui nous occupe, lui ont tous formé un casier étroit dans lequel le fait était mal à l'aise, et où l'auteur l'avait placé toujours par force et souvent avec un peu de regret.

Lorsque, à notre tour, nous voulûmes cataloguer notre cas, notre embarras fut extrême : chacune des dénominations précédentes, pour si élastique que fût son interprétation correspondante, lui formait un vêtement trop étroit et mal ajusté.

Nous revînmes alors à notre pièce et l'étudiâmes en elle-même sans nous préoccuper, davantage et d'abord, de la désignation clinique qu'il conviendrait le mieux de lui attribuer.

Par cet examen prolongé, et par l'analyse de cas similaires, nous nous sommes alors rendu compte que la conception nosographique de ces tumeurs était inexacte.

Elles constituent dans le groupe des tumeurs primitives du foie, et dans celui des néoplasies en général, un type autonome dont la constitution est de la plus haute importance. Nous ne doutons pas que la connaissance de ce type permette d'apporter une clarté nouvelle dans la conception précise des hyperplasies, des adénomes, et même du cancer.

Avant de formuler ce qu'est exactement cette tumeur, indiquons d'abord ce qu'elle n'est pas.

Cette tumeur n'est ni un adénome, ni un cancer (1), et voici pourquoi :

Cette tumeur n'est pas un adénome, car elle n'est pas une hyperplasie nodulaire simple et limitée des cellules

1. Nous disons une fois pour toutes que, quand nous employons le terme de cancer, nous le comprenons dans le sens très général que lui donne M. Ménétrier, à savoir : de tumeur maligne infectante, et sans nous occuper s'il s'agit d'épithélioma ou de sarcome.

hépatiques, avec orthotypie de structure et de fonction cellulaires, ce qui est le caractère généralement admis à l'heure actuelle, comme spécifiant tout adénome. C'est une hyperplasie trouvant son point de départ dans les cellules hépatiques primitives, mais ici, celles-ci ne font pas souche d'une série d'éléments du type adulte et normal, elles sont l'origine d'éléments du type embryonnaire qui constituent les nodules de la tumeur : de plus, la lésion se propage dans les vaisseaux, ce qui ne saurait être le fait d'un adénome.

Cette tumeur n'est pas non plus un cancer.

Mais, fera-t-on observer tout de suite, la pénétration dans les vaisseaux n'est-elle pas la preuve formelle de son pouvoir infectant ?

En y regardant de plus près, il apparaît très nettement que cet envahissement vasculaire diffère profondément de celui d'un néoplasme infectant. Bien avant nous, et comme nous, Sabourin, Siegenbeck, Hoppeler, avaient été frappés des caractères très spéciaux de cet envahissement. Siegenbeck dit ainsi en propres termes. Nulle part on ne voit d'infiltration de la veine, ni de perforation comme dans le carcinome. » Que l'on se rapporte aux lectures histologiques ci-jointes, et l'on verra qu'aucune ne parle d'une effraction vasculaire se produisant comme dans un carcinome infectant, et pourtant, l'envahissement veineux existe dans toutes les pièces.

Autre argument : Dans tous les cas que nous citons, le foie est bourré de nodules néoformés, les vaisseaux veineux sont remplis des prolongements de la tumeur, mais, dans aucun cas, ni les poumons, ni d'autres organes, ne présentent de métastases.

Ce cancer ne serait donc infectant que pour l'organe même dans lequel il se développe primitivement. Pourtant, nous dira-t-on, la lésion ne se limite pas toujours exactement au foie, puisque dans le cas de Siegenbeck, la tumeur faisant saillie par l'orifice des veines sushépatiques,

bourgeonnait jusque dans la lumière de la veine cave. Ce cas démontre, en effet, que la prolifération intra-veineuse peut s'étendre en dehors des limites mêmes de l'organe, et gagner les voies vasculaires faisant suite à celles du foie lui-même. Mais remarquons aussi ce fait capital, que la continuité du tissu pathologique développé avec une telle exubérance ne cesse de rester parfaite. La tumeur se développe en quelque sorte en tache d'huile, sans jamais donner des fragments allant coloniser à distance.

Retenons aussi ce caractère important qui la sépare profondément du carcimone : l'intégrité absolue du système lymphatique.

Quelle conception peut-on donc avoir de la nature de cette tumeur et par suite de sa place dans la classification ? Pour répondre sur ces deux points si étroitement liés, nous allons d'abord en donner une définition descriptive qui justifiera le nom d'*Hépatome* que nous proposons de lui attribuer : puis, nous la mettrons en parallèle avec certaines affections homologues, d'organes autres que le foie.

« *L'Hépatome est une tumeur primitive du foie à foyers originels multiples, constituée par la prolifération exubérante, suivant le type embryonnaire des éléments du parenchyme hépatique proprement dit, et à tendance expansive locale particulièrement intravasculaire.* »

En nous appuyant sur nos propres pièces, et sur les lectures histologiques des observations consignées dans ce travail, nous allons justifier les différents termes de cette définition.

Qu'il s'agisse d'une tumeur, le fait est indubitable, personne ne saurait songer à le discuter. La lésion à l'œil nu comme au microscope se présente avec des caractères qui évoquent aussitôt le concept de tumeur. En dire plus long sur ce point d'évidence nous paraît inutile (1).

1. On trouvera longuement et clairement exposée, cette question de Pathologie générale de la définition du mot tumeur, dans

Pour ce qui concerne le mode d'origine et de développement des lésions, que l'on se rapporte aux lectures de coupes ci-jointes ; l'on verra indiqué que des travées hépatiques normales se continuent par des cellules volumineuses, qui deviennent souche d'éléments consistant en placards protoplasmiques indivis entre plusieurs noyaux. Suivons l'évolution de ceux-ci, ils se conforment en plaques et travées cellulaires de dimensions très variées, constituées par des cellules nettement individualisées, étroitement juxtaposées les unes aux autres et dont l'ensemble rappelle l'aspect du foie fœtal. Ces cellules, disons-le en passant, n'ont pas, une fois arrivées à ce stade de caractères structuraux tels qu'elles puissent évoquer la notion d'éléments infectants. Les figures de division y sont exceptionnelles, elles n'ont pas l'aspect morphologique, ni les réaction histochimiques qui traduisent une grande activité de développement : elles montrent même d'importantes lésions dégénératives.

En somme, la constatation par Kelsch et Kiener, par Sabourin, par Siegenbeck, par nous-même, de figures de transition entre les éléments normaux du parenchyme et les cellules de la tumeur, établit nettement l'origine hépatique de celle-ci : les caractères de ces cellules, leur mode de groupement se présentent conformes à l'aspect du tissu hépatique embryonnaire.

Le développement de la tumeur, disons-nous, est exubérant. En effet, elle se substitue au parenchyme primitif qu'elle détruit par refoulement, et de plus, fait capital, elle envahit les veines du foie dans les ramifications desquelles elle pousse des prolongements à la façon dont les racines d'un arbre pourraient pénétrer dans les canalicules d'une terre porreuse.

La plus grande partie du système veineux hépatique

---

l'article de M. Ménétrier : Les Tumeurs. *Traité de pathologie générale de Bouchard*, t. III II[e] partie, p. 723.

peut ainsi être obstruée ; dans le cas de Siegenbeck même, la tumeur se prolongeait jusque dans la veine cave inférieure.

Mais, il convient de remarquer que cette extension si considérable diffère profondément de celle d'un néoplasme infectant.

Que l'on se rapporte aux observations et l'on verra exposé par Sabourin, par Siegenbeck. par Hoppeler, par nous-même que dans aucun cas l'on ne saisissait d'effractions ni d'altérations vasculaires semblables à celles qui sont de constatation habituelle quand il s'agit d'un carcinome. Et pour ce qui est des prolongements intra-vasculaires extra-hépatiques, il faut aussi remarquer qu'ils se font à la façon d'un bourgeonnement continu, n'altérant jamais les parois de la veine et par conséquent ne rappelant pas le processus de la métastase cancéreuse.

A notre avis, cet envahissement vasculaire, si différent de celui que l'on observe dans le cancer, a une toute autre signification.

Le foie, dans son développement normal au cours de la vie fœtale, se constitue par l'intrication des vaisseaux sanguins omphalo-mésentériques, avec les cellules parenchymateuses indirectement dérivées du diverticule biliaire. L'envahissement des veines dans l'hépatome n'est qu'une reviviscence du processus de développement hépatique primitif ; reviviscence d'ailleurs irrégulière, car l'élément vasculaire du foie adulte reste ici en quelque sorte passif et indifférent en face d'un bourgeonnement cellulaire anormal dont il ne saurait suivre la prolifération expansive. Cette prolifération peut devenir telle que les plus gros troncs veineux hépatiques soient bourrés par le tissu néoformé. Celui-ci emplissant les grosses veines sus-hépatiques a pu, nous l'avons vu, s'étendre par simple bourgeonnement expansif jusque dans la lumière de la veine cave.

L'on peut se demander ce que produirait un tel bour-

geon si, se détachant ou même sans se détacher, il se prolongeait jusque dans les cavités droites du cœur et si des fragments se trouvaient ensuite conduits aux poumons. Sur ce point spécial, les faits manquent encore et les possibilités sont hypothétiques. Nous ne pensons pas qu'une métastase viscérale puisse se produire (1), l'activité infectante des cellules est nulle, comme en témoigne l'intégrité des parois des vaisseaux que pourtant elles remplissent. Plus probablement, tout se réduirait aux accidents mécaniques d'une thrombose cardiaque ou d'une embolie pulmonaire.

L'hépatome, disons-nous enfin, est une tumeur à foyers originels multiples. Cette opinion, nous l'avons vu, est aussi celle de Siegenbeck. L'on trouvera les arguments en faveur de l'origine multiloculaire de la lésion, dans l'exposé des caractères anatomiques et cliniques de la tumeur placé à la suite des observations.

Dans notre définition nous n'avons pas fait entrer l'énoncé de caractères négatifs pourtant très importants à retenir et que nous tenons à rappeler encore ici :

Les voies lymphatiques sont toujours indemnes dans l'hépatome.

Le système de l'artère hépatique et celui des canaux biliaires sont aussi toujours respectés.

Les termes de la définition descriptive de l'hépatome étant expliqués, il convient maintenant de fixer la place de cette tumeur dans la nosologie. Mais ne peut-on pas au préalable s'appuyer sur la connaissance de lésions homologues dans d'autres organes, pour établir combien est distinct de tout autre, le groupe nouveau dont l'hépatome est à notre avis un très remarquable exemple ?

Notre expérience anatomo-pathologique est trop courte

1. Von Hippel déclare aussi que les adénomes peuvent envahir les vaisseaux, mais ne font jamais de métastases (cité par Hoppeler).

pour nous permettre de multiplier les exemples d'homologie, en parfaite connaissance de cause. Aussi nous bornerons-nous à en donner un qui nous paraît particulièrement probant.

Ainsi, envisageons l'ensemble des affections du sang et des organes hématopoiétiques, et choisissons trois d'entre elles pour les mettre en parallèle : la leucocytose infectieuse, la leucémie myéloïde, le myélocytome.

Quoique constituées toutes trois par une prolifération du tissu hématopoiétique, elles restent profondément distinctes les unes des autres.

La leucocytose infectieuse est une hyperplasie orthotypique réactionnelle, dont la durée est subordonnée à celle-même de la cause qui la provoque.

La leucémie myéloïde est une hyperplasie diffuse progressive et désordonnée de tout l'appareil myélogène, se traduisant, hématologiquement par la mise en circulation d'éléments incomplètement développés, myélocytes, globules rouges nucléés, etc., et anatomiquement, par une métaplasie embryonnaire plus ou moins régulière de la totalité du tissu myélogène.

Le myélocytome ou sarcome médullaire est une hyperplasie, atypique d'emblée, du tissu médullaire. Elle a un foyer primitif unique, et non multiloculaire comme la leucémie myéloïde ; contrairement encore à celle-ci, elle est infectante, susceptible de multiples localisations secondaires à distance, c'est en somme un véritable cancer.

En pathologie hépatique un équivalent peut être donné à chacun de ces groupes.

Les hépatites hyperplasiques répondent à la leucocytose ;

L'hépatome à la leucémie myéloïde ;

Le cancer hépatique répond au myélocytome.

Au premier abord, le rapprochement va paraître choquant. La leucémie se traduit par la présence, dans le sang, d'éléments qui normalement ne devraient pas l'envahir ; dans l'hépatome tout reste strictement limité au foie.

La différence entre les deux processus n'est malgré tout qu'apparente. Dans les deux cas, tout s'est en réalité passé de même, les éléments néoformés ont envahi la totalité du système primitif auquel ils appartenaient originellement et fonctionnellement. Dans la leucémie, les myélocytes se rencontrent dans tout le réseau circulatoire ; dans l'hépatome, les cellules remplissent le parenchyme hépatique et les vaisseaux veineux même, tout en respectant d'ailleurs les voies biliaires et l'artère hépatique (vaisseau nourricier et non fonctionnel). D'autre part, pas plus dans l'hépatome que dans la leucémie, il n'y a d'infiltrations destructrices des parois vasculaires, ni de métastases secondaires.

Avec une égale exactitude on pourrait aussi comparer l'hépatome à la leucémie lymphoïde.

Nous nous bornons à indiquer la possibilité de cet autre facile parallèle, pour envisager quelle place doit être faite, dans la classification, aux tumeurs de cet ordre.

Ce sont des tumeurs développées aux dépens d'organes dérivés du mésoderme, tumeurs constituées par une transformation pluricentrique de tissu adulte en tissu embryonnaire. Ces tumeurs ne sont pas infectantes, elles se bornent à envahir la totalité de l'organe ou du système qui est leur foyer d'origine ; par rapport à celui-ci elles sont donc infiltrantes, mais ne colonisent pas ailleurs. Par ce caractère elles se différencient profondément des véritables cancers. Elles forment un groupe que l'on pourrait désigner du nom *d'organomes* de façon à exprimer leur tendance commune à reproduire, d'une façon il est vrai imparfaite et exubérante, le type embryonnaire du tissu auquel elles appartiennent.

Leur gravité clinique est subordonnée aux troubles de fonctionnement qu'elles apportent dans les organes qui sont leur foyer d'origine.

Cette perturbation fonctionnelle s'ajoute d'ailleurs à celle due aux lésions inflammatoires chroniques antécédentes,

qui sont peut-être la condition essentielle de leur développement. (Dans nos cinq cas, une cirrhose annulaire précéda le développement de la tumeur.)

La tumeur primitive du foie pour laquelle nous proposons la dénomination d'*hépatome* appartient à ce groupe. Elle se distingue par conséquent des hyperplasies simples, de l'adénome et du cancer de cet organe avec lesquels elle est restée jusqu'à présent confondue.

CONCLUSIONS

Parmi les tumeurs primitives du foie, il convient de désigner du nom d'*hépatome* certaines d'entre elles, classées jusqu'à présent sous les noms divers d'hyperplasie multinodulaire, d'adénome ou de cancer.

La définition descriptive de l'hépatome nous paraît pouvoir être donnée de la façon suivante :

« L'hépatome est une tumeur primitive du foie, à foyers originels multiples, constituée par la prolifération exubérante suivant le type embryonnaire des éléments du parenchyme hépatique proprement dit, et à tendance extensive locale, particulièrement intravasculaire. »

Sa production paraît être conditionnée par une irritation inflammatoire chronique ; dans les cinq cas que nous rapportons on note la coexistence d'une cirrhose.

Au point de vue nosologique, l'hépatome est le type d'un groupe nouveau de tumeurs que l'on pourrait caractériser par le terme *d'organomes*. Ce groupe nous paraît encore représenté par la leucémie myéloïde et la leucémie lymphoïde. Lui appartiennent sans doute aussi, nombre de tumeurs développées dans les organes ou tissus dérivés du mésoderme.

Vu : le Président de la thèse
E GAUCHER

Vu : le Doyen
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
E. LIARD

PLAN GÉNÉRAL

Imp. de la Faculté de Médecine, Henri Jouve, 15, rue Racine, Paris.